

SENATO DELLA REPUBBLICA

XVII LEGISLATURA

Doc. XXIX

n. 4

RELAZIONE

SUI RISULTATI DELL'ATTIVITÀ SVOLTA DALL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

(Anno 2015)

(Articolo 25 della legge 7 agosto 1973, n. 519)

Presentata dal Ministro della salute

(LORENZIN)

Comunicata alla Presidenza l'8 marzo 2017

Istituto Superiore di Sanità

Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità sui risultati dell'attività svolta nel 2015.

2016, x, 565 p. Rapporti ISTISAN 16/17

La relazione contiene un quadro di riferimento sul contesto organizzativo e normativo dell'attuale assetto dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e ne illustra sinteticamente le sue attività di ricerca, controllo, prevenzione, consulenza e formazione suddivise per Dipartimenti (e relativi Reparti), Centri e Servizi. Segue una panoramica sulle attività coordinate dall'ISS a livello nazionale e internazionale con una sintesi programmatica per il 2016. A conclusione si riportano in elenco le pubblicazioni prodotte nel 2015.

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

Istituto Superiore di Sanità

Report of the Istituto Superiore di Sanità on the activities carried out in 2015.

2016, x, 565 p. Rapporti ISTISAN 16/17 (in Italian)

The document contains an overview of the present structure and rules of the Istituto Superiore di Sanità (ISS, the National Institute of Health in Italy). A brief report of its research, control, prevention, advice and training activities is given for each Department (and Unit), Centre and Service. A synthesis of national and international activities coordinated by the ISS follows with hints to 2016 programmes. Finally, a list of publications produced in 2015 is included.

Key words: Annual reports, Istituto Superiore di Sanità, Public health

Questa relazione è stata realizzata con la preziosa collaborazione di Fabiola Giuliano, Alessandra Talone, Paola Ciccarelli, Angelo Riccio (Presidenza) e Paolo Roazzi (Servizio Informatico, Documentazione, Biblioteca ed Attività Editoriali).

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it

Citare questo documento come segue:

Istituto Superiore di Sanità. *Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità sui risultati dell'attività svolta nel 2015*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (Rapporti ISTISAN 16/17).

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

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*

Redazione: *Paola De Castro* e *Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.

INDICE

Lista degli acronimi	ix
Prefazione	xii
Parte 1	
QUADRO DI RIFERIMENTO	1
Evoluzione organizzativa dell'Istituto	3
Profilo storico.....	3
Struttura organizzativa.....	4
Trasformazioni legislative a livello nazionale ed europeo.....	5
L'Istituto Superiore di Sanità: dalla sanità alla salute.....	9
Accordi di collaborazione.....	10
Politica della ricerca in ISS.....	10
Attività di controllo, prevenzione, consulenza.....	15
Attività di formazione.....	19
Trasferimento tecnologico dei risultati della ricerca e relative applicazioni nel settore della sanità pubblica.....	27
Attività internazionali.....	30
Parte 2	
ATTIVITÀ DI DIPARTIMENTI, CENTRI E SERVIZI	39
Dipartimento di Ambiente e connessa prevenzione primaria	41
Reparto Ambiente e traumi.....	42
Reparto Antiparassitari.....	44
Reparto Bioelementi e salute.....	46
Reparto Cancerogenesi sperimentale e computazionale.....	47
Reparto Chimica tossicologica.....	48
Reparto Epidemiologia ambientale.....	49
Reparto Epidemiologia molecolare.....	50
Reparto Esposizione e rischio da materiali.....	52
Reparto Igiene delle acque interne.....	53
Reparto Igiene dell'aria.....	55
Reparto Meccanismi di tossicità.....	57
Reparto Microbiologia e virologia ambientale e wellness.....	58
Reparto Qualità ambientale e ittiocoltura.....	60
Reparto Qualità degli ambienti acquatici e delle acque di balneazione.....	62
Reparto Suolo e rifiuti.....	64
Reparto Tossicologia genetica.....	66
Dipartimento di Biologia cellulare e neuroscienze	68
Reparto Biomarcatori nelle patologie degenerative.....	70
Reparto Clinica diagnostica e terapia delle malattie degenerative del sistema nervoso centrale.....	71
Reparto Imaging molecolare e cellulare.....	72
Reparto Malattie infiammatorie e demielinizzanti del sistema nervoso.....	74
Reparto Metabolismo ed endocrinologia molecolare e cellulare.....	75
Reparto Neurobiologia molecolare.....	78
Reparto Neurologia sperimentale.....	79
Reparto Neuroscienze comportamentali.....	80
Reparto Neurotossicologia e neuroendocrinologia.....	82
Reparto Terapia genica e cellulare.....	83

Dipartimento di Ematologia, oncologia e medicina molecolare	86
Reparto Applicazioni cliniche delle terapie biologiche	88
Reparto Biochimica e biologia molecolare clinica	90
Reparto Biotecnologie oncologiche ed ematologiche	91
Reparto Cellule staminali ed endotelio	92
Reparto Emoglobinopatie ed ematopoiesi	93
Reparto Fisiopatologia delle malattie genetiche	95
Reparto Fisiopatologia delle malattie renali e patologie correlate	95
Reparto Immunoregolazione	96
Reparto Immunoterapia sperimentale	97
Reparto Lipidi e arteriosclerosi	99
Reparto Metodologie trasfusionali	100
Reparto Oncologia medica	102
Reparto Oncologia molecolare	103
Dipartimento del Farmaco	104
Reparto Farmaci antitumorali	107
Reparto Farmacodipendenza, tossicodipendenza e doping	107
Reparto Farmacogenetica, farmacoresistenza e terapie sperimentali	108
Reparto Farmacologia cardiovascolare	109
Reparto Farmacologia del sistema nervoso centrale	109
Reparto Farmacologia e terapia delle malattie da virus	110
Reparto Farmacologia molecolare e cellulare	110
Reparto Farmacopea, qualità dei farmaci chimici, sicurezza dei prodotti cosmetici	111
Reparto Malattie degenerative, invecchiamento e medicina di genere	112
Reparto Qualità dei farmaci chimici: controllo e valutazione	112
Reparto Qualità dei farmaci chimici. Unità anticontraffazione	113
Reparto Ricerca per la salute del bambino	114
Reparto Sostanze naturali, medicine tradizionali	115
Reparto Valutazione pre-clinica dei farmaci e sperimentazioni cliniche di Fase I	116
Dipartimento di Malattie infettive, parassitarie e immunomediate	118
Reparto Epatiti virali	120
Reparto Epidemiologia	125
Reparto Immunità antinfettiva	125
Reparto Malattie batteriche gastroenteriche e neurologiche	126
Reparto Malattie batteriche respiratorie e sistemiche	129
Reparto Malattie immunomediate	130
Reparto Malattie parassitarie gastroenteriche e tissutali	133
Reparto Malattie trasmesse da vettori e sanità internazionale	134
Reparto Malattie virali e vaccini attenuati	134
Reparto Malattie virali e vaccini inattivati	135
Reparto Micosi superficiali e sistemiche	137
Reparto Patogenesi molecolare (geno-proteomica infettivologica)	138
Dipartimento di Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare	141
Reparto Alimentazione	143
Reparto Alimentazione, nutrizione e salute	144
Reparto Contaminanti chimici negli alimenti	145
Reparto Dietetica	146
Reparto Epidemiologia veterinaria e analisi del rischio	146
Reparto Invecchiamento legato all'alimentazione	147
Reparto Malattie da prioni e patologia comparata delle malattie infettive emergenti degli animali	147
Reparto Metodologie e indicatori per la sicurezza chimica nelle filiere alimentari e salute umana	148
Reparto Microrganismi e tecnologie alimentari	149
Reparto Organismi geneticamente modificati e xenobiotici di origine fungina	149
Reparto Pericoli microbiologici connessi agli alimenti	150
Reparto Profilassi e controllo delle zoonosi batteriche	152
Reparto Tossicologia alimentare e veterinaria	152
Reparto Zoonosi trasmesse da alimenti	154
Reparto Zoonosi virali	154

Dipartimento di Tecnologie e salute	156
Reparto Biofisica delle radiazioni ionizzanti	167
Reparto Bioingegneria cardiovascolare	168
Reparto Biomateriali e materiali contaminanti	168
Reparto Biomeccanica e tecnologie riabilitative	169
Reparto Dosimetria delle radiazioni e difetti radioindotti	169
Reparto Fisica e tecnologia nucleare per la salute	170
Reparto Metodi ultrastrutturali per terapie innovative antitumorali	170
Reparto Modelli di sistemi complessi e applicazioni alla stima dei rischi	170
Reparto Patologia infettiva ultrastrutturale	171
Reparto Radiazioni non ionizzanti	171
Reparto Radioattività e suoi effetti sulla salute	171
Reparto Tecnologie fisiche in biomedicina	172
Reparto Tecnologie per la biologia dei sistemi	172
Reparto Valutazione e qualità delle tecnologie biomediche	172
Centro nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro HIV/AIDS	173
Reparto Infezioni da retrovirus nei Paesi in via di sviluppo	176
Reparto Interazione virus-ospite e core laboratorio di immunologia	177
Reparto Patogenesi dei retrovirus	178
Reparto Retrovirologia sperimentale e modelli di primati non umani	178
Reparto Sperimentazione clinica (core laboratorio di sperimentazione)	179
Centro nazionale di Epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute	180
Reparto Epidemiologia clinica e linee guida	195
Reparto Epidemiologia dei tumori	200
Reparto Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari	203
Reparto Epidemiologia delle malattie infettive	209
Reparto Epidemiologia genetica	212
Reparto Farmacoepidemiologia	213
Reparto Salute della donna e dell'età evolutiva	220
Reparto Salute della popolazione e suoi determinanti	223
Reparto Salute mentale	229
Ufficio di Statistica	231
Centro operativo del Registro Nazionale Procreazione Medicalmente Assistita (RPMA)	236
Centro nazionale delle sostanze chimiche	238
Reparto Gestione dati, esposizione e caratterizzazione del rischio	250
Reparto Metodologie di valutazione e qualità dei laboratori	251
Reparto Valutazione del pericolo di preparati e miscele	251
Reparto Valutazione del pericolo di sostanze chimiche	252
Centro nazionale per la Ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici	255
Reparto Prodotti biologici	257
Reparto Vaccini batterici	258
Reparto Vaccini virali	259
Centro nazionale Malattie Rare	261
Reparto Farmaci orfani	274
Reparto Marcatori molecolari e modelli biologici	275
Reparto Prevenzione, sorveglianza, formazione e informazione	275
Reparto Test genetici	275
Organismo Notificato per i dispositivi medici e la valutazione dei cosmetici (ONDICO)	276
Centro Nazionale Sangue	279
Area giuridico-amministrativa	294
Area sanitaria	294
Centro Nazionale Trapianti	297
Area analisi e valutazione statistiche	300
Area medica	300
Area organizzazione, comunicazione e relazioni istituzionali	301
Area sistema informativo trapianti	301

Servizio Biologico e per la gestione della sperimentazione animale	302
Settore I – Servizio Biologico.....	305
Settore II – Servizio Sperimentazione animale.....	305
Servizio Informatico, documentazione, biblioteca e attività editoriali	306
Settore I – Informatica.....	315
Settore II – Documentazione	316
Settore III – Biblioteca	316
Settore IV – Attività Editoriali.....	316
Uffici della Presidenza	318
Segreteria del Presidente.....	318
Ufficio per le Relazioni Esterne.....	320
Ufficio Stampa.....	321
Unità di Bioetica	322
Direzione generale	324
Attività della Direzione centrale degli affari amministrativi e delle risorse economiche.....	324
Attività della Direzione centrale delle risorse umane e degli affari generali	330
Unità di Gestione Tecnica, patrimonio immobiliare, tutela della salute e sicurezza dei lavoratori.....	350
Parte 3	
PROGETTI SPECIALI	357
Accordo di collaborazione Italia-USA	359
Malattie rare	359
Oncoproteomica	360
Accordo ISS-Novartis (ex Chiron) per lo sviluppo di un vaccino combinato contro l'HIV/AIDS	362
Attività corrente per la produzione di farmaci cellulari innovativi e promozione della ricerca clinica basata su protocolli di immunoterapia sperimentale	363
Attuazione e coordinamento del nodo italiano connesso all'infrastruttura europea per la ricerca clinica (<i>European Clinical Research Infrastructures Network, ECRIN</i>)	365
Autorizzazione alla sperimentazione clinica di Fase I	367
Banche dati Sostanze e Archivio preparati pericolosi	370
Banca di campioni biologici	374
BBMRI.it e la partecipazione nazionale alla infrastruttura BBMRI-ERIC	377
Bioinformatica: messa a punto e sviluppo di software e sistemi, ottimizzazione delle risorse hardware utilizzate nella ricerca e di <i>tool</i> per l'analisi in particolar modo nell'ambito del sequenziamento del DNA, analisi delle immagini, <i>data mining</i>	380
Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane e animali in Italia... ..	382
Controllo dei dispositivi medici.....	383
Coordinamento della rete di Epidemiologi per il controllo dei rischi per la sanità pubblica nei Paesi dell'area del Mediterraneo (Sud Europa, Balcani, Medio Oriente e Nord Africa) e del Mar Nero.....	384
<i>EU Joint Action: Health Examination Survey</i>	387
Il nodo nazionale di <i>European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine (EATRIS)</i> e la rete italiana IATRIS	390
Il sistema di sorveglianza PASSI	394
Il volo di Pegaso	398
Incidenti in ambienti di civile abitazione	400
Laboratori di riferimento nazionali e internazionali.....	402
Lotta al doping sportivo	417
OKkio alla salute	418
Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia	420
Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga.....	423
Ottimizzazione dei percorsi procedurali e per la riorganizzazione delle attività di certificazione dei dispositivi medici dell'ISS ai sensi delle direttive comunitarie	424
Piattaforma italiana per lo studio delle Terapie per l'Epatite Virale (PITER)	426
Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta.....	428
Progetto EURO CARE	429

Programma di monitoraggio dei sottotipi e delle forme ricombinanti di HIV circolanti in selezionate popolazioni in Italia	431
<i>Program to support the Ministry of Health of South Africa in the implementation of a national program of global response to HIV&AIDS</i>	434
Programmi di prevenzione dell'infezione da HIV	436
Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita	438
Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori	440
Registro nazionale degli ipotiroidei congeniti (RNIC)	443
Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate	446
Registro nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita, degli embrioni formati e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime	448
Registro nazionale gemelli	452
Registro nazionale malattie rare	455
Ricerca per la Salute Globale	457
Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta-SEIEVA	461
Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA)	464
Sperimentazione cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS	466
Sperimentazione del flusso informativo per l'istituzione del Registro Italiano delle ArtroProtesi (RIAP)	468
Sviluppo di modelli murini speciali (SCID, KNOCK-OUT e Transgenici) per lo svolgimento di progetti di ricerca di interesse sanitario	471
Sviluppo di software pilota finalizzato a creare un unico sistema informativo nazionale nell'ambito del progetto Centri di risorse biologiche/biobanche (CRB-net)	474
Trial clinici di Fase II-III per la terapia dei tumori con l'inibitore della proteasi di HIV Indinavir	476
Un approccio integrato di sanità pubblica per la gestione del problema delle demenze	478
Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiocirurgia	481
Valutazione degli esiti in relazione a trapianti	483
Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita	484
Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini	487

Parte 4

ELENCO DELLE PUBBLICAZIONI	491
Articoli di rivista	493
Monografie e contributi in monografie	537
Rapporti tecnici	539
Atti di congresso	552

PAGINA BIANCA

Rapporti ISTISAN 15/17

LISTA DEGLI ACRONIMI*Dipartimenti*

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

Centri

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

Servizi

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

URE	Ufficio per le Relazioni Esterne
------------	----------------------------------

PAGINA BIANCA

Rapporti ISTISAN 15/17

PREFAZIONE

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha osservato una tradizione costante di rendicontazione e programmazione delle proprie attività fin dalla Legge di riforma 7 agosto 1973 n. 519, la prima legge organica dall'emanazione del decreto istitutivo del 1934. La Legge 519/1973 prevede, infatti, all'art. 25, la compilazione di una "relazione sul programma dell'Istituto per il futuro esercizio finanziario e sui risultati dell'attività svolta nel precedente esercizio" che il Ministro della Sanità presenta annualmente al Parlamento. Nel Regolamento emanato con DPR 754/1994 si fa esplicito riferimento a una "relazione sull'attività svolta dall'Istituto nell'anno precedente". L'ISS è sottoposto alla vigilanza del Ministero della Salute.

La presente relazione è stata redatta rispettando la struttura organizzativa e di funzionamento dell'ISS antecedente l'emanazione del nuovo regolamento di organizzazione e di funzionamento (pubblicato sulla *Gazzetta Ufficiale* n.88 del 15 aprile 2016) la cui emanazione ha dato un nuovo aspetto all'ISS e conseguentemente anche alle sue attività.

Il 2015 è caratterizzato da un forte impegno per la definizione del nuovo assetto istituzionale nel quale emergono i ruoli tradizionali di promozione delle attività di ricerca e di sperimentazione, con sempre maggiore incidenza delle funzioni di controllo, vigilanza, certificazione e le iniziative di formazione e comunicazione. La ricerca, attuata attraverso programmi di studio e sperimentazioni cliniche effettuate in collaborazione con gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) e le Aziende Ospedaliere (AO), è attestata dalle circa 900 pubblicazioni ospitate da riviste scientifiche di prestigio, tra cui *Chemical Reviews*, *Cell Stem Cell*, *PLoS Medicine*. La ricerca è al centro della missione dell'Istituto, è il suo cuore e batte al ritmo delle collaborazioni estere e dei riconoscimenti ottenuti in ambito internazionale, tra i quali l'accordo con i *National Institutes of Health* (NIH) americani, il primo del genere ad essere siglato con un istituto americano. Ma è anche una ricerca saldamente radicata al tessuto connettivo del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), del quale l'Istituto, in qualità di organo tecnico-scientifico, valuta gli esiti delle applicazioni terapeutiche in modo da stimolare la qualità nei servizi sanitari. È, infine, una ricerca ricca e articolata che apre il suo ventaglio a una molteplicità di collaborazioni con enti e istituzioni private nelle aree di eccellenza proprie dell'Istituto: la lotta all'AIDS, la ricerca contro il cancro, lo studio delle cellule staminali, la lotta alle malattie infettive, la malattia di Creutzfeldt-Jakob (*Creutzfeldt-Jakob Disease*, MCJ CJD), il mantenimento e lo sviluppo delle reti epidemiologiche e di sicurezza alimentare e ambientale.

L'attività dell'ISS, molteplice e variegata, è distribuita in sette Dipartimenti, cinque Centri Nazionali e un Organismo notificato per i dispositivi medici e la valutazione dei cosmetici che si occupano della salute a trecentosessanta gradi: dagli aspetti biomedici a quelli ambientali ed epidemiologici.

I sette Dipartimenti sono strutture tecnico-scientifiche che realizzano, gestiscono e sviluppano attività omogenee di ricerca, controllo, consulenza e formazione nel quadro delle funzioni istituzionali attribuite all'Istituto e in conformità ai suoi obiettivi programmatici. Articolati a loro volta in Reparti, essi sono: Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria (AMPP); Biologia Cellulare e Neuroscienze (BCN); Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare (EOMM); Farmaco (FARM); Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate (MIPD); Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare (SPVSA); Tecnologie e Salute (TES).

Ad essi si aggiungono cinque Centri: il Centro Nazionale AIDS (CNAIDS) per la patogenesi e vaccini contro HIV/AIDS, il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e

Rapporti ISTISAN 15/17

Promozione della Salute (CNESPS), il Centro Nazionale delle Sostanze Chimiche (CSC), il Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione dei Prodotti Immunobiologici (CRIVIB), il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR). Anch'essi articolati in Reparti, sono strutture tecnico-scientifiche che, come i Dipartimenti, realizzano, gestiscono e sviluppano attività di ricerca, controllo, consulenza e formazione, anche a carattere interdipartimentale, con funzione di coordinamento con le istituzioni esterne.

Il Consiglio di Amministrazione dell'ISS del 26/5/2011 ha inoltre istituito l'Organismo Notificato per i dispositivi medici (ONDICO) la cui missione istituzionale è relativa a "Valutazione e certificazione", "Attività tecnico scientifica" e "Formazione", su varie tematiche di interesse per la salute pubblica nell'ambito delle proprie competenze.

Vanno inoltre menzionati il Centro Nazionale Trapianti (CNT), una struttura autonoma che coordina tutte le attività di donazione, prelievo e trapianto effettuate a livello nazionale, e il Centro Nazionale Sangue (CNS), struttura finalizzata al raggiungimento degli obiettivi di autosufficienza nazionale e al supporto per il coordinamento delle attività trasfusionali sul territorio nazionale.

La presentazione dei dati relativi all'attività 2015 rispecchia la varietà e la ricchezza delle competenze delle varie strutture scientifiche dell'Istituto.

PARTE 1
Quadro di riferimento

PAGINA BIANCA

Rapporti ISTISAN 16/17

EVOLUZIONE ORGANIZZATIVA DELL'ISTITUTO

Profilo storico

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Rapporti ISTISAN 16/17

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

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

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

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

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

Il regolamento recante norme per l'organizzazione strutturale e la disciplina di lavoro dei dipendenti dell'ISS (Decreto del Presidente dell'ISS 24/1/2003) detta, come principi generali, fra gli altri, la funzionalità rispetto ai compiti e ai programmi di attività, per il perseguimento degli obiettivi di efficienza, efficacia ed economicità; l'ampia flessibilità, garantendo adeguati margini alle determinazioni operative relative all'organizzazione degli uffici e alla gestione dei rapporti di lavoro; la rispondenza dell'azione amministrativa al pubblico interesse; il collegamento delle attività delle strutture organizzative; la garanzia dell'imparzialità e della trasparenza dell'azione amministrativa; la separazione delle funzioni di indirizzo politico dalle funzioni di gestione; la garanzia della libertà di ricerca dei ricercatori e tecnologi dell'Istituto; la garanzia della non ingerenza della dirigenza amministrativa nella gestione della ricerca; la tutela della libertà e dell'attività sindacale nelle forme previste dalle disposizioni normative in materia.

Struttura organizzativa

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

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

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

Rapporti ISTISAN 16/17

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

In relazione a quanto previsto per le Pubbliche Amministrazioni dal DL.vo 150/2009 in materia di trasparenza, valutazione e merito è stato istituito in ISS il gruppo di lavoro permanente presso l'Organismo Indipendente di Valutazione operante nell'Ente con lo scopo di supportare lo stesso nell'applicazione degli adempimenti previsti dalla legge.

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

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

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

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

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

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

Trasformazioni legislative a livello nazionale ed europeo

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

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

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

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

- garantire a tutti l'equità del sistema, la qualità, l'efficienza e la trasparenza anche con la comunicazione corretta e adeguata;

Rapporti ISTISAN 16/17

- evidenziare le disuguaglianze e le iniquità e promuovere le azioni correttive e migliorative;
- collaborare con le Regioni per valutare le realtà sanitarie e per migliorarle;
- tracciare le linee dell'innovazione e del cambiamento e fronteggiare i grandi pericoli che minacciano la salute pubblica.

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

- DL.vo 29 ottobre 1999, n. 419, art. 9: trasformazione dell'ISS in ente
(*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 268 del 15 novembre 1999);
- DPR 20 gennaio 2001, n. 70: statuto ISS
(*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 71 del 26 marzo 2001);
- Decreto Presidente ISS 27 giugno 2002: Regolamento sulle modalità di funzionamento del consiglio di amministrazione e del comitato scientifico
(*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 213 dell'11 settembre 2002);
- Decreto Presidente ISS 27 giugno 2002: Regolamento concernente la disciplina e le modalità dell'attività brevettuale
(*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 213 dell'11 settembre 2002);
- Decreto Presidente ISS 3 ottobre 2002: Regolamento recante norme per il reclutamento del personale dell'ISS e sulle modalità di conferimento degli incarichi e delle borse di studio
(*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 259 del 5 novembre 2002);
- Decreto Presidente ISS 24 gennaio 2003: Regolamento recante norme per l'organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti dell'ISS
(*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 33 del 10 febbraio 2003);
- Decreto Presidente ISS 24 gennaio 2003: Regolamento concernente la disciplina amministrativa contabile dell'ISS
(*Gazzetta Ufficiale – Supplemento ordinario* n. 33 del 4 marzo 2003);
- Decreto Presidente ISS 30 gennaio 2003: Regolamento recante norme concernenti la stipula di convenzioni, contratti e accordi di collaborazione e per la costituzione o partecipazione a consorzi, fondazioni o società dell'ISS
(*Gazzetta Ufficiale – Supplemento ordinario* n. 33 del 4 marzo 2003);
- Decreto Presidente ISS 16 settembre 2004: Regolamento concernente l'attività e l'organizzazione del servizio di valutazione e controllo strategico dell'ISS
(*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 234 del 5 ottobre 2004);
- Decreto Presidente ISS 16 settembre 2004: Regolamento concernente il funzionamento dell'Ufficio per la gestione del contenzioso del lavoro presso l'ISS
(*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 234 del 5 ottobre 2004);
- Decreto Presidente ISS 16 settembre 2004: Regolamento concernente le modalità di funzionamento dell'Ufficio per le relazioni con il pubblico presso l'ISS
(*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 234 del 5 ottobre 2004);
- Decreto Presidente ISS 31 marzo 2005: Modifica del decreto 3 ottobre 2002, concernente il regolamento recante norme per il reclutamento del personale dell'ISS e sulle modalità di conferimento degli incarichi e delle borse di studio
(*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 82 del 9 aprile 2005);
- Decreto Presidente ISS 9 novembre 2005: Integrazione al decreto 24 gennaio 2003, recante norme per l'organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti dell'ISS, con l'istituzione del "Centro nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro HIV/AIDS"
(*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 271 del 21 novembre 2005);

Rapporti ISTISAN 16/17

- Decreto Ministero della Salute 26 aprile 2007: Istituzione del Centro Nazionale Sangue (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 145 del 25 giugno 2007);
- Decreto Presidente ISS 17 luglio 2007: Regolamento per il trattamento dei dati sensibili e giudiziari dell’ISS (*Gazzetta Ufficiale – Supplemento Ordinario* n. 197 del 25 agosto 2007);
- Decreto Presidente ISS 18 settembre 2007: Regolamento in materia di diritto di accesso ai documenti amministrativi (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 250 del 26 ottobre 2007);
- Decreto Ministero della Salute 22 novembre 2007: Piano di attività e utilizzo delle risorse finanziarie di cui all’art. 5-bis del Decreto Legge 15 febbraio 2007, n. 10, convertito in legge, con modificazioni, dalla Legge 6 aprile 2007, n. 46, riguardante gli adempimenti previsti dal Regolamento (CE) 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio concernente la registrazione, la valutazione, l’autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH), recante l’istituzione del “Centro nazionale delle sostanze chimiche – CSC” (art. 5) (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 12 del 15 gennaio 2008);
- Decreto Presidente ISS 30 novembre 2007: Modifiche e integrazioni al decreto 24 gennaio 2003, recante norme per l’organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti dell’ISS, con l’istituzione del “Dipartimento di Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare” (articolo unico, comma 1) e l’istituzione del “Centro per la ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici” (articolo unico, comma 2) (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 296 del 21 dicembre 2007);
- Decreto Presidente ISS 9 gennaio 2008: Modifica al decreto 30 dicembre 2005, recante: “Modifica dell’allegato A al decreto 24 gennaio 2003, recante norme per l’organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti dell’Istituto superiore di sanità”, con la determinazione delle dotazioni organiche dell’ISS (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 21 del 25 gennaio 2008);
- DPR 29 dicembre 2007: Autorizzazione alla stabilizzazione del personale non dirigenziale in servizio a tempo determinato, a norma dell’art. 1, comma 519, della Legge n. 296 del 2006, con l’autorizzazione alle stabilizzazioni mediante assunzione a tempo indeterminato (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 44 del 21 febbraio 2008);
- Decreto Presidente ISS 26 giugno 2008: Integrazione al decreto 24 gennaio 2003 recante norme per l’organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti dell’Istituto superiore di sanità, con l’istituzione del Centro nazionale malattie rare (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 157 del 7 luglio 2008);
- Decreto Presidente ISS 15 luglio 2008: Integrazione al decreto 24 gennaio 2003, recante norme per l’organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti, con l’istituzione dell’Organismo di valutazione e accreditamento (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 179 dell’1 agosto 2008);
- Decreto Presidente ISS 6 marzo 2009: Modifiche e integrazioni al decreto 24 gennaio 2003 e successive modificazioni e integrazioni, recante norme per l’organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti dell’Istituto superiore di sanità, contenente l’organizzazione della direzione centrale delle risorse umane e degli affari generali, della direzione centrale degli affari amministrativi e delle risorse economiche e, nell’ambito della Direzione generale, l’istituzione e l’organizzazione dell’Unità di gestione tecnica, patrimonio immobiliare e tutela della sicurezza e salute dei lavoratori (*Gazzetta Ufficiale – Serie generale* n. 66 del 20 marzo 2009);

Rapporti ISTISAN 16/17

- DL.vo 27 ottobre 2009 n. 150: Attuazione della Legge 4 marzo 2009, n. 15, in materia di ottimizzazione della produttività del lavoro pubblico e di efficienza e trasparenza delle pubbliche amministrazioni: (09G0164), con l'istituzione di un Organismo indipendente di valutazione che sostituisce il servizio di controllo interno
(*Gazzetta Ufficiale – Supplemento ordinario* n. 197 del 31 ottobre 2009);
- DL.vo 28 giugno 2012 n. 106: riordino dell'ISS nell'ambito della riorganizzazione degli enti vigilati dal Ministero della Salute, a norma dell'art. 2 della Legge 4 novembre 2010, n.183
(*Gazzetta Ufficiale* n. 170 del 13 luglio 2012).
- Decreto del Ministro della Salute di concerto con il Ministro dell'Economia e delle Finanze 24 ottobre 2014: Approvazione dello Statuto dell'Istituto superiore di sanità, ai sensi dell'art. 2 del decreto legislativo 28 giugno 2012, n. 106
(*Gazzetta Ufficiale* n. 268 del 18 novembre 2014).

A livello europeo, la competenza dell'Unione Europea (UE) in materia sanitaria è stata ulteriormente rafforzata dal Trattato di Amsterdam del 1997, entrato in vigore nel 1999, secondo il quale il Consiglio dell'UE, deliberando con la procedura di co-decisione, può adottare provvedimenti per fissare i livelli di qualità e sicurezza per organi e sostanze di origine umana, sangue ed emoderivati nonché misure nei settori veterinario e fitosanitario, il cui obiettivo primario sia la protezione della sanità pubblica.

A fine 2007, poi, è entrato in vigore il nuovo Programma d'azione comunitaria in materia di salute 2008-2013. Il Programma dovrebbe contribuire a una migliore conoscenza della prevenzione, della diagnosi e del controllo delle malattie principali (malattie cardiovascolari, disturbi neuropsichiatrici, tumori, malattie dell'apparato digerente, malattie dell'apparato respiratorio, disturbi degli organi sensoriali, malattie muscolo-scheletriche, diabete mellito), e a una migliore informazione in materia.

Gli obiettivi principali del Programma consistono in:

- migliorare la sicurezza sanitaria dei cittadini;
- promuovere la salute al fine di favorire la prosperità e la solidarietà;
- generare e diffondere conoscenze sulla sanità.

Per quanto riguarda il primo obiettivo, saranno compiuti interventi per proteggere i cittadini dalle minacce alla salute, tra cui attività volte a rafforzare la capacità a livello nazionale e comunitario di far fronte a minacce di qualunque natura. In questo obiettivo rientreranno anche azioni nei settori della sicurezza dei pazienti, degli infortuni e incidenti, nonché la legislazione comunitaria relativa a sangue, tessuti e cellule e il regolamento sanitario internazionale.

Per quanto riguarda il secondo obiettivo, saranno compiuti interventi per favorire un invecchiamento sano e attivo e contribuire a superare le disparità, ponendo l'accento in modo particolare sui nuovi Stati membri. Tra questi interventi vi saranno quelli finalizzati alla promozione della cooperazione tra sistemi sanitari per questioni sanitarie transfrontaliere. Relative ad esempio alla mobilità dei pazienti e dei professionisti della salute. Saranno comprese anche azioni sui determinanti della salute, quali l'alimentazione, l'alcol, il fumo e il consumo di droga, così come la qualità dell'ambiente fisico e sociale.

Per quanto riguarda il terzo obiettivo, infine, saranno compiuti interventi ai fini dello scambio di conoscenze e pratiche ottimali nei settori ai quali la Comunità può apportare un reale plusvalore mediante la condivisione delle competenze di diversi Paesi, come nel caso delle malattie rare o per quanto concerne i problemi transfrontalieri connessi alla cooperazione tra sistemi sanitari. Gli scambi riguarderanno anche gli aspetti sanitari legati al genere e la salute dei bambini. Saranno inoltre trattate altre problematiche di interesse comune per tutti gli Stati membri, come la salute mentale. Il terzo obiettivo comprenderà, infine, interventi atti ad estendere un sistema comunitario di vigilanza sanitaria e a mettere a punto indicatori e

Rapporti ISTISAN 16/17

strumenti, nonché sistemi di divulgazione delle informazioni ai cittadini in forma comprensibile e facilmente consultabile, ad esempio attraverso il portale della salute.

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

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

Tra gli impegni ad agire degli Stati membri:

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

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

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

L'Istituto Superiore di Sanità: dalla sanità alla salute

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

- il diritto alla salute;

Rapporti ISTISAN 16/17

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

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

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

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

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

Accordi di collaborazione

Una delle svolte più innovative dell'Istituto investe l'espressione della sua autonomia privata in azioni condivise con altri enti. Nella missione istituzionale dell'Ente acquista infatti rilevante spessore la partecipazione e la costituzione di fondazioni, consorzi e società con soggetti pubblici e privati in campo nazionale e internazionale, soprattutto in vista di una valorizzazione economica dei risultati della ricerca. Nei nuovi modelli di adesione ad iniziative comuni è auspicata per l'Istituto una sensibilità crescente ai temi del trasferimento tecnologico dell'attività di ricerca e delle applicazioni industriali che possono derivare da una più stretta complementarità tra ricerca scientifica e ricerca tecnologica.

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

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

Politica della ricerca in ISS

L'impegno sul versante della ricerca a fini di tutela della salute pubblica, sancito dalla Legge di riforma 519/1973 come compito fondamentale dell'ISS, ha rappresentato negli anni un

Rapporti ISTISAN 16/17

imperativo costante per l'ISS. Esso ha comunque dovuto cedere spazi progressivi di intervento ad attività di controllo, ispezione, vigilanza, consulenza, formazione, elaborazione di normativa tecnica e definizione di protocolli sperimentali per assicurare un'attenzione costante da parte dell'autorità centrale rispetto sia alle esigenze correnti che ai problemi emergenti del sistema sanitario pubblico.

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

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

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

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

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

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

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

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

Questi progetti si differenziano notevolmente rispetto ai precedenti, in quanto sono articolati in numerosi sottoprogetti di nuova formulazione, istituiti allo scopo di approfondire con maggiore efficacia le tematiche più rilevanti e i problemi scientifici di maggiore attualità in

Rapporti ISTISAN 16/17

campo sanitario. L'impegno in tal senso dà la misura del continuo sforzo di aggiornamento e potenziamento del personale e delle strutture di ricerca attivato dall'ISS per adempiere al suo ruolo di organo tecnico-scientifico dell'SSN.

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

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

Tali aree sono così identificate:

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

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

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

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

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

Rapporti ISTISAN 16/17

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

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

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

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

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

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

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

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

Altro importante capitolo della lotta contro il cancro è rappresentato dalla sperimentazione clinica, italiana e europea, coordinata dall'ISS, di vaccini per curare e prevenire il cancro. Si tratta di preparati in grado di indurre un'efficace risposta immunitaria o contro le cellule di un tumore già presente o contro virus coinvolti nella formazione di alcuni tipi di tumore. Di questa area di ricerca fa parte anche il brevetto dell'Istituto delle cellule dendritiche, che sono

Rapporti ISTISAN 16/17

particolari tipi di cellule capaci di innescare la risposta immunitaria che possono essere pertanto impiegate in strategie di vaccinazione terapeutica in pazienti affetti da tumore.

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

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

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

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

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

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

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

Una menzione particolare meritano poi le attività svolte a livello internazionale, in quanto l'Istituto partecipa alla stesura dei protocolli bilaterali del Governo italiano con una competenza di natura metodologica e con proposte e attività tecnico-scientifiche e promuove e realizza progetti finanziati da enti multilaterali (es. WHO; *United Nations Children's Fund*, UNICEF; UE) o dal Governo italiano (MAE) in Paesi prioritari per il Governo stesso. Tra le attività

Rapporti ISTISAN 16/17

internazionali c'è anche quella della formazione di quadri dirigenti manageriali a livello internazionale, con il finanziamento del MAE e un'importante presenza della WHO, di cui l'Istituto è centro collaborativo. L'ISS, inoltre, contribuisce fattivamente alla progettazione e alla realizzazione di iniziative scientifiche e divulgative in vari Paesi attraverso la rete degli addetti scientifici italiani.

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

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

Attività di controllo, prevenzione, consulenza

L'Istituto svolge dalla sua fondazione attività di controllo, consulenza e ispezione nei settori di sua competenza: dalla patologia infettiva (identificazione e tipizzazione di virus, sorveglianza delle malattie infettive, ecc.) ai settori dell'ambiente (controllo sul territorio e negli ambienti confinati), degli alimenti (conservazione o contaminazione di cibi, nuove tecnologie alimentari, valutazione della sicurezza d'uso e delle piante transgeniche, ecc.), dei farmaci (medicinali, sieri e vaccini per uso umano e veterinario) e delle tecnologie biomediche.

Tale attività, svolta dall'Istituto in qualità di massimo organo centrale di consulenza scientifico-tecnica dello Stato, si è andata progressivamente ampliando, sia in riferimento alla quantità degli interventi, sia in relazione all'evoluzione degli ambiti di indagine riferiti al comparto della sanità pubblica.

Questo tipo di azioni, in merito alle quali l'ISS svolge per legge compiti di indirizzo e di coordinamento, continua a rappresentare occasione di stimolo per le strutture periferiche dell'SSN e di potenziamento degli organi tecnici presenti sul territorio nell'azione di sorveglianza e tutela dell'ambiente di vita.

I servizi prestati dall'Istituto nei settori istituzionali, oltre a dare conto delle specifiche competenze professionali del personale, costituiscono un consistente afflusso di entrate la cui entità si è accresciuta negli anni sia in relazione a un sempre più cospicuo numero di interventi, sia in corrispondenza degli aggiornamenti tariffari delle prestazioni.

Tutti i Dipartimenti/Centri/Servizi, in misura maggiore o minore, erogano attività di controllo, valutazione e parere, alcune volte anche in conseguenza alla partecipazione di esperti ISS a commissioni, gruppi di studio, gruppi di lavoro, ecc.

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

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

Rapporti ISTISAN 16/17

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

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

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

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

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

Nel 2005, la minaccia reale per una nuova pandemia influenzale rappresentata dalla diffusione e aggressività del virus influenzale H5N1 (influenza aviaria), che potrebbe essere una conseguenza di mutazioni o ricombinazioni fra questo virus aviario e uno umano stagionale. Contro questa possibile evenienza le uniche armi specifiche di contrasto sono costituite da farmaci antivirali e soprattutto un nuovo vaccino specificamente diretto contro l'emergere di un nuovo virus pandemico.

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

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

Infine, nei mesi di luglio e agosto del 2007 le autorità sanitarie locali della Provincia di Ravenna hanno osservato un insolito numero di casi febbrili che nei media venivano attribuiti a casi di febbre da pappataci. Le autorità sanitarie locali chiedevano allora l'intervento dell'Istituto che dimostrava che tali casi erano originati da un'epidemia di febbre Chikungunya, probabilmente trasmessa da *Aedes albopictus*, cioè la cosiddetta zanzara tigre. All'interno dell'ISS veniva organizzato un gruppo *ad hoc* di epidemiologi, virologi e parassitologi per seguire l'evoluzione dell'epidemia, assicurare il sostegno diagnostico e formativo e offrire specifica e continua consulenza alle autorità locali per il controllo dell'epidemia stessa. Tale gruppo ha contribuito ad elaborare sia strategie di intervento e linee guida per combattere la virosi Chikungunya e per il controllo del vettore che un protocollo operativo di interventi di disinfezione al fine di isolare e circoscrivere l'area dove si è verificato uno o più casi di febbre da Chikungunya virus.

Il 2008 è stato un anno cruciale per l'Istituto e per tutto il Paese. L'emergenza dei rifiuti in Campania ha attratto molta attenzione per cercare di risolvere un problema scottante da vari punti di vista da quello sanitario a quello ambientale, da quello politico a quello sociale. Gli sforzi congiunti del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, dell'ISS, della

Rapporti ISTISAN 16/17

Regione Campania e di tutti gli altri attori coinvolti hanno portato all'elaborazione di un "Piano di intervento operativo sulla salute per l'emergenza rifiuti in Campania", nel quale sono state individuate tre principali linee di attività: i) la corretta informazione al pubblico su eventuali rischi per la salute derivanti dall'accumulo dei rifiuti e del loro smaltimento; ii) l'aggiornamento permanente degli operatori sanitari; iii) il monitoraggio di salute, ambiente e alimenti. Il problema dei rifiuti in Campania ha continuato ad avere una rilevanza di carattere nazionale che ha richiesto ancora interventi di carattere straordinario. Sono stati emessi pareri anche di natura tossicologica, effettuati sopralluoghi, svolte indagini analitiche e monitoraggi soprattutto per la ricerca di microinquinanti quali diossina e metalli pesanti e specifiche indagini epidemiologiche. Inoltre sono state condotte indagini per la ricerca di sostanze volatili in prossimità di discariche.

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

Nel corso del 2012 si è fatto ancora fronte ad emergenze relative a focolai epidemici causati da WNV, che hanno richiesto attività di tipo diagnostico e di controllo, nonché la messa a punto di reti di sorveglianza eziologica.

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

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

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

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

In ottemperanza al mandato della Legge 40/2004 (art. 11 e 15) è stato avviato Il Registro Nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) degli embrioni formati, e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime. Esso svolge diverse attività: censisce i centri di PMA presenti sul territorio nazionale; censisce gli embrioni prodotti e crioconservati presenti; raccoglie i dati

Rapporti ISTISAN 16/17

relativi alle autorizzazioni regionali sui requisiti tecnici organizzativi dei centri; raccoglie in maniera centralizzata i dati relativi alle coppie che accedono alle tecniche di PMA per valutare l'efficacia la sicurezza e gli esiti delle tecniche medesime; esegue studi di follow-up a lungo termine sui nati da tali tecniche per valutarne lo stato di salute e il benessere.

Nel corso del 2012 l'Istituto ha partecipato a numerose "emergenze" sanitarie che hanno colpito il Paese, emettendo pareri e offrendo supporto tecnico-scientifico agli Enti territoriali. Tra tali emergenze si sono affrontate quelle relative al naufragio presso l'isola del Giglio della nave da crociera "Costa Concordia" e al caso dell'azienda siderurgica ILVA di Taranto, effettuando specifiche valutazioni di rischio igienico-sanitario.

Si è conclusa inoltre l'analisi dei risultati provenienti dallo studio CometeS condotto per valutare, attraverso la sorveglianza PASSI, gli effetti a distanza del terremoto all'Aquila del 2009 sulla salute della popolazione colpita e destinato a ricavare indicazioni per orientare meglio le politiche e i servizi sanitari e per migliorare le conoscenze su gli effetti dei disastri naturali che durano nel tempo.

In relazione alla richiesta di effettuare una valutazione del rischio connesso all'utilizzo delle sigarette elettroniche contenenti nicotina, in particolare sui minori, l'Istituto ha emesso un parere alla luce delle informazioni disponibili affermando che, ad oggi, gli studi sull'efficacia delle sigarette elettroniche contenenti nicotina utilizzate per la disassuefazione da fumo di tabacco non possono essere ritenuti conclusivi.

Anche nel corso del 2013 si è registrato un incremento di tutte le attività sia sul piano strettamente istituzionale che su quello della ricerca, partecipando a emergenze sanitarie emerse nel Paese nel corso dell'anno, tra cui quella relativa alla cosiddetta "Terra dei Fuochi" (Napoli e Caserta) caratterizzata dalla presenza di roghi di rifiuti. Nel corso del 2013 è stato anche affrontato il problema della qualità delle acque reflue e sono stati svolti studi di biomonitoraggio inerenti il rilevamento di metalli pesanti e contaminanti organici persistenti (diossine, policlorobifenili-PCB, ecc.) in varie aree italiane (Brescia, Porto Scuso, Taranto, Torino). Inoltre, nel 2013 l'ISS ha avuto l'incarico di svolgere un'indagine sull'impatto ambientale e sanitario del sistema *Mobile User Objective System* (MUOS) nel sito della Marina Militare USA presso il Comune di Niscemi (CL) e, a tale scopo, ha costituito un Gruppo di Lavoro interdipartimentale che ha agito in sinergia con altre istituzioni centrali (ISPRA) e locali (ARPA Sicilia, Agenzia Regionale per la Protezione dell'Ambiente della Regione Siciliana).

Riguardo alla problematica della sigaretta elettronica e alla pericolosità dei liquidi di ricarica contenenti nicotina e alla conformità della loro classificazione ed etichettatura alle norme vigenti, è stata elaborata una Linea Guida sulla classificazione ed etichettatura per le attività di controllo.

A partire da gennaio 2013, attraverso i dati del Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA), in Italia è stato osservato un aumento del numero di casi di epatite A rispetto allo stesso periodo degli anni precedenti. A partire dal mese di aprile è stato chiesto a tutti i referenti SEIEVA attivi sul territorio di chiedere informazioni sull'eventuale consumo di frutti di bosco a tutti i casi di epatite A che arrivassero alla loro osservazione. Per rafforzare la sorveglianza sui casi, avviare indagini epidemiologiche mirate a individuare i veicoli di infezione e la fonte primaria della contaminazione alimentare, il Ministero della Salute ha attivato una *task force* coinvolgendo esperti dello stesso Ministero, dell'ISS (tra cui il gruppo SEIEVA) e dell'IZS della Lombardia e dell'Emilia-Romagna, Centro di referenza nazionale dei rischi emergenti in sicurezza alimentare.

Nel corso del 2013 l'ISS ha affrontato le numerose problematiche emerse a seguito del parere negativo espresso dal Comitato Scientifico per la sperimentazione del Metodo Stamina, la cui presidenza era stata affidata al Presidente dell'ISS e il cui compito principale, stabilito dal DM 18 luglio 2013, era di valutare la affidabilità scientifica del metodo.

Rapporti ISTISAN 16/17

Attività di formazione

Accreditamento dell'Istituto come Provider del progetto ECM

Le attività dell'anno 2015 sono state caratterizzate dalle seguenti linee d'azione e relative attività.

Le attività di formazione accreditate secondo le procedure ECM per l'anno 2015 sono state descritte nella specifica Relazione Annuale qui di seguito riassunta.

Gli eventi ECM (corsi e convegni) dichiarati nel piano formativo 2015 sono stati 31, dei quali ne sono stati effettivamente svolti 24. Il totale degli eventi ECM svolti e conclusi, considerando i nuovi eventi aggiuntisi al piano formativo durante l'arco dell'anno, è stato pari a 68 eventi, di cui 2 corsi FAD iniziati nel 2014 e terminati nel 2015.

Il dettaglio dei diversi interventi formativi e dei dati relativi al rilascio di crediti ECM agli aventi diritto, sono descritti nella Tabella 1.

Tabella 1. Dettaglio degli interventi formativi (anno 2015)

Formazione	n.
Eventi	
Formazione residenziale	62
Formazione a distanza	3
Formazione sul campo	0
Formazione blended	1
Totale	66
Partecipanti	
Discenti	2348
Docenti	196
Relatori	11
Tutor	0
Totale	2555

Con il supporto di gestione in qualità dell'URE - Unità Coordinamento Eventi Formativi, nell'anno 2015 i Dipartimenti, Centri e Servizi dell'Istituto hanno organizzato e svolto 140 eventi formativi e divulgativi, con o senza crediti ECM, per un totale di 18.237 partecipanti (Tabella 2).

A seguito della visita di audit condotta dalla DNV GL in data 23 novembre 2015, l'ISS - Ufficio Relazioni Esterne ha ottenuto il rinnovo della certificazione del Sistema Gestione Qualità a norma ISO 9001:2008, per una durata di 3 anni. Si segnala l'entrata in vigore della nuova norma ISO 9001:2015, la cui applicazione al Sistema è prevista entro il triennio.

Tabella 2. Eventi formativi e divulgativi, con o senza crediti ECM, organizzati in ISS nel 2015

Tipologia	Eventi	Partecipanti	Formatori
Corsi residenziali	71	2132	810
Convegni	61	6907	838
Corsi FAD*	7	9160	48
Corsi blended	1	38	13

* di questi FAD, 4 corsi iniziati nel 2015 si concluderanno nel 2016.

Rapporti ISTISAN 16/17

Attività di formazione in collaborazione con altre istituzioni ed enti

Ministero della Salute

Nell'ambito dell'accordo di collaborazione tra il Ministero della Salute (Direzione Generale del Personale, Organizzazione e Bilancio) e l'Istituto (Ufficio Relazioni Esterne) avente per oggetto la progettazione e realizzazione di una serie di interventi formativi da realizzare nell'ambito della tematica di salute pubblica individuati tenuto conto, sia del piano generale di formazione del triennio 2014-2016, è stata condotta una specifica rilevazione dei fabbisogni formativi includendo tutti i dirigenti di II fascia operanti in sede Ministero e nelle strutture periferiche.

Sono stati pubblicati gli atti del convegno con i risultati del Progetto "Progettazione di azioni formative istituzionali dell'ISS costruite in risposta al fabbisogno formativo delle Regioni e delle Province Autonome (PA) generato dall'applicazione dei piani regionali di prevenzione" finanziato dal CCM (Centro nazionale per la prevenzione e il Controllo delle Malattie del Ministero della Salute).

Il documento è stato inviato, oltre che al committente Ministero della Salute, a tutti i referenti regionali del progetto e ai partecipanti del convegno conclusivo tenutosi nel marzo 2014.

Si ricorda che al progetto CCM, approvato nel 2011, hanno aderito 12 Regioni e una PA.

Il documento finale delinea in dettaglio le seguenti tematiche:

- strategie organizzative per erogare percorsi di formazione dell'ISS trasferibili alle strutture sanitarie territoriali per il tramite delle Regioni e valutabili negli effetti sulla base di indicatori sviluppati di concerto con le Regioni;
- strategie organizzative per promuovere la sostenibilità del confronto tra Regioni e ISS in ambito di formazione continua in sanità pubblica del personale dei servizi di prevenzione a livello territoriale e regionale;
- due percorsi formativi attinenti alle attività di prevenzione delle strutture sanitarie dal titolo:
 - corso di formazione manageriale per l'esercizio delle funzioni di Direzione di Struttura Complessa del Dipartimento di Prevenzione/Sanità Pubblica in adempimento del DPR 484/97 orientato alla prevenzione;
 - percorso formativo orientato a valorizzare il ruolo di prevenzione tra i dipendenti del Dipartimento di Prevenzione.

Il Ministero della Salute (Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria) ha attivato nel 2013 un contratto di servizio con l'ISS per una collaborazione all'interno del progetto EU SHIPSAN ACT, una *Joint-Action* della Commissione Europea dove il Ministero ha in carico il Work Package 3 sulla valutazione del progetto, comprese le azioni formative.

L'EU SHIPSAN ACT ha per focus il controllo della diffusione di rischi biologici, chimici e radioattivi veicolati dalle navi nella regione europea e vi partecipano 23 Paesi membri.

Nel contratto di servizio è stato identificato un valutatore esterno di rinomata esperienza internazionale e un valutatore tra il personale esperto dell'URE.

Tra le attività valutate nel corso del 2015 sono stati ricompresi i corsi di formazione per le autorità portuali e per il personale di bordo per l'attuazione delle procedure individuate nell'apposito Manuale *European Manual for Hygiene Standards and Communicable Diseases Surveillance on Passenger Ships*. In preparazione il corso nazionale italiano che è programmato per il 2016.

Rapporti ISTISAN 16/17

Nel 2015 l'associazione di famigliari dei pazienti di Disturbi del Comportamento Alimentare (Consulta Noi) ha richiesto di attivare una collaborazione con questo Istituto con l'organizzazione di un convegno nel 2016.

Il convegno potrebbe fare seguito all'evento "Lo stato dell'arte e le prospettive nella gestione dei Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) a un anno dalla Conferenza nazionale di consenso" tenuto nell'anno 2014.

Lo scopo è di continuare a valutare le ricadute a livello regionale e aziendale delle raccomandazioni emerse dalla conferenza tenutasi a Roma il 24 e 25 ottobre 2012.

Come è noto tra le raccomandazioni sono comprese proposte di formazione che potrebbero essere organizzate dall'ISS a livello nazionale per le figure professionali impiegate nei Centri DCA.

Queste azioni formative potrebbero essere concretizzate con l'attivazione di un percorso Master in convenzione con una Università italiana.

Regione Piemonte

Nel 2015 si è conclusa la IV e ultima edizione del "Corso di formazione manageriale per l'esercizio delle funzioni di direzione di Struttura Complessa" organizzato (con determina della Regione Piemonte del 19 giugno 2013) da ASL di Vercelli in collaborazione con il Centro di Eccellenza Interdipartimentale di Servizi per il Management Sanitario (CEIMS) dell'Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro" e con l'ISS.

Il progetto formativo ha avuto come obiettivo l'accrescimento e la qualificazione della professionalità sul piano manageriale e gestionale, degli operatori del servizio sanitario ai quali sono affidate, o potranno esserlo, responsabilità di direzione e coordinamento di strutture complesse.

Nel corso delle 4 edizioni sono stati licenziati 120 partecipanti. Il personale ISS (URE) ha contribuito con un proprio Responsabile scientifico, due coordinatori di modulo, facilitatori specializzati nel metodo *Problem-Based Learning*, tutor per le tesi e un valutatore per la commissione d'esame finale.

Regione Toscana

Il 24 aprile 2015 si è tenuto in Istituto il convegno finale del progetto CCM affidato alla Regione Toscana e attuato dalla Fondazione Labos "La vigilanza delle malattie croniche, la prevenzione delle complicanze e la gestione dei pazienti con dolore cronico nelle modalità organizzative della Casa della Salute (costruzione di un sistema informativo)".

L'URE è stato inserito come unità operativa nel progetto. Il responsabile scientifico dell'URE ha svolto le funzioni di membro del Comitato scientifico del progetto contribuendo particolare sugli aspetti di formazione degli operatori.

Nel 2015 è stato attivato un corso di formazione a distanza sull'informatizzazione del CdS (a cura del Gruppo FAD dell'URE). Sia il corso che il Convegno sono stati accreditati ECM a cura dell'ISS.

Università degli studi "Sapienza"

È proseguita la collaborazione con l'Università "Sapienza" di Roma (Facoltà di Medicina e Psicologia) per la gestione delle attività di tirocinio e stage.

I percorsi di ospitalità presso l'ISS offrono la possibilità ai neolaureati di intraprendere un percorso di crescita professionale di durata variabile in base al tipo di laurea posseduta nella gestione degli aspetti sia organizzativi (es. coordinamento dei processi) che economici (efficienza e ottimizzazione) delle pratiche socio sanitarie, sia nel contesto nazionale che in quello internazionale.

Rapporti ISTISAN 16/17

Nel corso del 2015 è stato organizzato il “VI seminario sulle esperienze del dottorato di ricerca in scienze di sanità pubblica e microbiologia e del dottorato di ricerca in scienze infettivologiche, microbiologiche e di sanità pubblica”, nell’ambito della collaborazione esistente tra l’Università “Sapienza” di Roma e l’Istituto.

L’evento ha visto la presenza di oltre cento partecipanti. È stato organizzato con l’attiva collaborazione dei dottorandi del triennio e si è incentrato sul tema dei determinanti di salute, ponendo in rilievo nuovi percorsi di Salute Pubblica.

Sono state presentate le nuove linee di ricerca dei dottorandi in ingresso del 2014/2015, i partecipanti del dottorato del secondo anno hanno presentato poster e risposto a domande del pubblico, diviso in gruppi, sullo stato di avanzamento dei rispettivi studi; mentre i dottorandi del III anno, in prossimità della conclusione dei rispettivi percorsi formativi, hanno presentato lo stato di avanzamento delle rispettive linee di ricerca nelle due aree: microbiologico-chimica e di salute pubblica.

Università della Tuscia

Nel corso del 2015 la collaborazione con l’Università della Tuscia (Dipartimento di scienze e tecnologie per l’Agricoltura, le Foreste, la Natura e l’Energia, DAFNE) si è svolta nell’ambito della formazione di dottorandi presso l’ISS e delle attività del Collegio dei Docenti del corso di dottorato di ricerca in Scienze delle produzioni animali e vegetali.

Università del Molise

Nel corso del primo semestre 2015 la collaborazione con l’Università del Molise (Dipartimento di scienze e tecnologie per l’Agricoltura, le Foreste, la Natura e l’Energia, DAFNE) si è svolta nell’ambito della formazione di dottorandi presso l’ISS e delle attività del Collegio dei Docenti del corso di dottorato di ricerca in biotecnologie alimentari.

Università di Yaoundé, Camerun

Nel corso del 2015 la collaborazione con l’Università di Yaoundé (Centro di Biotecnologie) si è svolta nell’ambito della supervisione di studenti di master.

Formazione a distanza

Già nel 2014 si è dato inizio a una serie di incontri con i diversi gruppi di formatori dell’Istituto con lo scopo di presentare le modalità di produzione di eventi formativi in FAD (Formazione a Distanza), al fine di progettare e realizzare moduli didattici strutturati con metodologia formativa in grado di promuovere lo sviluppo di competenze tecnico-professionali (obiettivi individuali), organizzativo-gestionali (obiettivi di sistema) e comunicativo-relazionali (obiettivi di processo) utili allo svolgimento del ruolo professionale (Dossier formativo) dei singoli fruitori. E, al contempo, permettere di conseguire gli obiettivi dei piani sanitari aziendali e regionali confluenti nel PSN.

Si è proposto di utilizzare eventi formativi già realizzati in forma residenziale erogandoli in FAD e prevedendo anche il coinvolgimento dei cittadini su alcune tematiche.

Dal 2015 sono quindi state attivate collaborazioni con diversi dipartimenti e centri dell’Istituto per la progettazione ed erogazione di eventi in modalità FAD e in particolare con: Dipartimento di BCN, Dipartimento di SPVSA, Dipartimento di MIPI, Dipartimento Farmaco, Centro Nazionale Sangue, Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della salute e Centro Malattie Rare.

Rapporti ISTISAN 16/17

I corsi erogati hanno previsto il rilascio di crediti ECM. I corsi realizzati nel 2015, in base a livello di interazione, sono stati suddivisi in 3 categorie: Bassa, Media e Alta interazione. In Tabella 3 viene riportato il dettaglio dei corsi.

Tabella 3. Corsi FAD organizzati dall'ISS nel 2015 per categoria di interazione

Corso	Caratteristiche
A bassa interazione	
Tools for the diagnosis and the crisis management of animal botulism due to a bioterrorism attack Anno 2015	Non accreditato ECM; Tempo di fruizione: 16 h Sperimentazione in Serbia: 13 iscritti
Disturbi del comportamento alimentare: diagnosi precoce e appropriatezza delle cure 7 maggio 2015 - 28 gennaio 2016	48 crediti ECM Tempo di fruizione: 48 h 6.301 iscritti
Screening neonatale esteso per la prevenzione di malattie metaboliche congenite (malattie rare) 18 marzo 2015 - 18 marzo 2016	32 crediti ECM Tempo di fruizione: 32 h 8.6257 iscritti
Valutatori nazionali del Sistema Trasfusionale: evento di aggiornamento e verifica del mantenimento delle competenze 10-30 settembre 2015	9 crediti ECM Tempo di fruizione: 9 h 143 iscritti
Evoluzione prospettica dei sistemi informativi e informatici a supporto delle case della salute 15 aprile – 15 dicembre 2015	16 crediti ECM Tempo di fruizione: 16 h 38 iscritti
Analisi del rischio ambientale legato alla sicurezza alimentare e alla sanità animale 1 dicembre 2015 – 22 novembre 2016	16 crediti ECM Tempo di fruizione: 16 h 2.210 iscritti ad oggi
A media interazione con presenza di tutor/facilitatore	
Prevenzione e contrasto della violenza di genere attraverso le reti territoriali 15 dicembre 2015 – 15 giugno 2016	48 crediti ECM Tempo di fruizione: 32 h 870 partecipanti
Utilizzo della piattaforma web per le segnalazioni di trattamento con l'ormone della crescita al Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita 16 novembre 2014 – 20 ottobre 2015	24 crediti ECM Tempo di fruizione: 16 h 63 partecipanti

I corsi FAD nello specifico hanno avuto le seguenti caratteristiche:

- *Tools for the diagnosis and the crisis management of animal botulism due to a bioterrorism attack*

Il corso è stato realizzato ed erogato ai partecipanti di una attività sperimentale avvenuta in Serbia nel contesto di un progetto di collaborazione dell'Unità Affari Internazionali dell'URE. Il corso, non accreditato ECM, ha previsto 16 ore di fruizione, è stato erogato nel corso del 2015 e ha avuto 13 iscritti.

Rapporti ISTISAN 16/17

- *Disturbi del comportamento alimentare: diagnosi precoce e appropriatezza delle cure*
Il corso è stato organizzato dal Dipartimento del Farmaco - Reparto Farmacodipendenza Tossicodipendenza e Doping e dall'Ufficio Relazioni Esterne dell'ISS in collaborazione con il Centro per la cura dei DCA di Todi, ASL Umbria 1, è stato realizzato grazie al finanziamento concesso dalla Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento della Gioventù e del Servizio Civile Nazionale a valere sul Fondo per le Politiche giovanili. Il corso è stato accreditato per 48 crediti ECM con un tempo di fruizione di 48 h. con un periodo di erogazione dal 7 maggio 2015 al 28 gennaio 2016 con 6.301 iscritti.
- *Screening neonatale esteso per la prevenzione di malattie metaboliche congenite*
Il corso, organizzato dal CNMR e dall'URE dell'ISS, è stato realizzato con il supporto finanziario del Ministero della Salute - CCM nell'ambito del progetto "Screening neonatale esteso: proposta di un modello operativo nazionale per ridurre le disuguaglianze di accesso ai servizi sanitari nelle diverse Regioni" (malattie rare). Il corso ha riconosciuto 32 crediti ECM per un tempo di fruizione di 32 h, con un periodo di erogazione dal 18 marzo 2015 - 18 marzo 2016 con 8.6257 iscritti.
- *Valutatori nazionali del Sistema Trasfusionale: evento di aggiornamento e verifica del mantenimento delle competenze*
Il corso, organizzato dal Centro Nazionale Sangue e dall'Ufficio Relazioni Esterne dell'ISS, è stato realizzato all'interno dell'Accordo tra lo Stato, le Regioni e le PA del 16 dicembre 2010, che ha sancito in via definitiva, ai sensi dell'art. 19 comma 1, della Legge 219/2005, i "Requisiti specifici per l'esercizio della attività sanitarie presso le strutture trasfusionali e le unità di raccolta associative" avviando, di fatto, i percorsi di autorizzazione e accreditamento delle attività trasfusionali sull'intero territorio nazionale. Il corso è stato riservato ai Valutatori del Sistema Trasfusionale Italiano iscritti nell'elenco nazionale di cui al Decreto del Direttore del Centro Nazionale Sangue Prot. 1909/CNS/2014 del 15/10/2014, con 143 iscritti, accreditato per 9 crediti ECM, erogato dal 10 al 30 settembre 2015 con un tempo di fruizione di 9 h.
- *Evoluzione prospettica dei sistemi informativi e informatici a supporto delle case della salute*
L'URE è stato inserito come unità operativa nel progetto a finanziamento CCM – Ministero della Salute dal titolo: "La vigilanza delle malattie croniche, la prevenzione delle complicanze e la gestione dei pazienti con dolore cronico nelle modalità organizzative della Casa della Salute (costruzione di un sistema informativo)". Il responsabile scientifico dell'URE è membro del Comitato scientifico del progetto e contribuisce in particolare sugli aspetti di formazione degli operatori. Nel corso del 2015 al termine della fase progettuale in data 24 aprile 2015 è stato sviluppato un evento di formazione a distanza. Il corso è stato frequentato da 38 iscritti nel periodo 15 aprile - 15 dicembre 2015 per un tempo di fruizione di 16 h. Il corso ha riconosciuto 16 crediti ECM.
- *Analisi del rischio ambientale legato alla sicurezza alimentare e alla sanità animale*
Il corso, organizzato dal Reparto di Epidemiologia veterinaria e analisi del rischio, Dipartimento SPVSA, dall'URE dell'ISS e dall'IZS del Lazio e della Toscana "M. Aleandri", è stato realizzato grazie al finanziamento del Ministero della Salute. Il periodo di erogazione è dal 1° dicembre 2015 al 22 novembre 2016, accreditato ECM per 16 crediti ECM per un tempo di fruizione di 16 h. con 2.210 iscritti.
- *Prevenzione e contrasto della violenza di genere attraverso le reti territoriali*
Nel 2015 è stato promosso e finanziato il Progetto "Un Programma di formazione blended per operatori sanitari e non, mirato al rafforzamento delle reti territoriali per la

Rapporti ISTISAN 16/17

prevenzione e il contrasto della violenza di genere” che vede la responsabilità scientifica e il coordinamento affidati all’ISS. Il Progetto si propone di mettere a punto una formazione sistematica blended (formazione *vis-à-vis* e a distanza) rivolta a medici e infermieri di almeno 28 Pronto Soccorso, presenti in 4 Regioni italiane (Lombardia, Lazio, Campania e Sicilia).

Nello specifico, il Dipartimento MIPI - Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione si è rivolto all’URE per la progettazione, realizzazione ed erogazione del percorso in modalità FAD. Il corso proposto, è il risultato dell’integrazione delle conoscenze e delle competenze tecnico-scientifiche e comunicativo-relazionali di professionisti che hanno messo a disposizione il loro *expertise* con la finalità prioritaria di fornire un utile strumento operativo ai professionisti i quali, in ragione della propria attività, si trovino a dover rispondere alle complesse richieste di assistenza provenienti dalle vittime di violenza. La progettazione del corso ha previsto lo sviluppo di attività formative specifiche, dirette a coinvolgere i partecipanti e a farli interagire tra di loro. In particolare, sono stati inseriti i “Problemi in formato video” e le “Comunità di pratica”. La presentazione del “Problema”, che nel metodo *Problem-Based Learning* è finalizzata a stimolare i partecipanti al confronto con le proprie esperienze professionali e conoscenze pregresse e all’identificazione dei bisogni formativi, ha previsto la realizzazione di un filmato girato all’interno di un ambiente ospedaliero. Al filmato ha fatto seguito un’esercitazione interattiva che ha permesso ai partecipanti di rispondere a domande sulle proprie conoscenze ed esperienze pregresse relative ai punti sollevati dal problema finalizzate a stimolare l’identificazione dei propri obiettivi di apprendimento. La “Comunità di pratica”, sviluppata tramite dei “Forum”, prevede che gli operatori di ciascun Pronto Soccorso rispondano a delle domande stimolo poste dagli esperti di contenuti, interagendo all’interno del proprio gruppo di appartenenza, avendo inoltre la possibilità di visionare gli scambi tra gli operatori degli altri Pronto Soccorso. Nella progettazione della Comunità di pratica si è dato rilievo proprio all’interazione, in linea con gli obiettivi progettuali, che prevedono la costituzione di una “rete” anti violenza. È prevista una valutazione d’impatto pre- e post-formazione, sulla capacità degli operatori di identificare i casi di violenza di genere che arrivano ai PS, considerando un periodo-indice di 6 mesi pre- e post- formazione. Il corso è stato avviato il 15 dicembre 2015 con chiusura prevista il 15 giugno 2016. Accreditato per 48 crediti ECM con tempo di fruizione di 32 h e con 870 partecipanti.

- *Utilizzo della piattaforma web per le segnalazioni di trattamento con l’ormone della crescita al Registro Nazionale degli Assuntori dell’Ormone della Crescita*

Il corso FAD, organizzato dal Dipartimento di BCN e dall’URE, è stato riservato agli operatori sanitari afferenti ai centri abilitati alla prescrizione dell’ormone somatotropo e in possesso delle credenziali per l’accesso al Registro Nazionale Informatizzato nell’ambito del progetto dal titolo “Il registro informatizzato dei soggetti in trattamento con ormone della crescita: uno strumento per il monitoraggio della appropriatezza e della sicurezza della terapia”. La piattaforma web del Registro Nazionale degli Assuntori dell’Ormone della Crescita (RNAOC) costituisce la base del registro informatizzato per le prescrizioni di terapia con l’ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH, rGH o ormone somatotropo) previsto dalla Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nelle “Note per l’utilizzo dei Farmaci”. In base a tale normativa, l’ISS ha predisposto una scheda web che consente la segnalazione online di queste prescrizioni, elaborata in collaborazione con un gruppo di esperti clinici e dell’AIFA. Lo scopo del corso era di agevolare la compilazione della scheda di segnalazione, in modo da rendere più semplice e snello il lavoro degli operatori sanitari coinvolti, favorendo, così, l’adempimento alla normativa vigente. Ciò

Rapporti ISTISAN 16/17

consentirà, inoltre, di raccogliere dati corrispondenti alla realtà prescrittiva di terapia con ormone della crescita. Il corso è stato erogato a 63 partecipanti dal 16/11/2014 al 20/10/2015, per 24 crediti ECM, prevedendo un tempo di fruizione di 16 h.

Infine, nel 2015 si è dato avvio alla progettazione dei seguenti corsi:

- *REVAMP - Prevenzione e contrasto della violenza di genere attraverso le reti territoriali*
Nel 2015 si è dato avvio alla progettazione del Corso FAD “REVAMP - Prevenzione e contrasto della violenza di genere attraverso le reti territoriali” promosso e finanziato dal Ministero della Salute sul Progetto: “Controllo e risposta alla violenza su persone vulnerabili: la donna e il bambino, modelli d’intervento nelle reti ospedaliere e nei servizi socio-sanitari in una prospettiva europea. REVAMP”. Il corso sarà avviato nel 2016, organizzato dal Dipartimento MIPI - Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione e dall’URE e riservato agli operatori impegnati nei Pronto Soccorso che aderiscono al Progetto.
- *Farmacovigilanza e valutazione dell’antibioticoresistenza nelle produzioni animali*
Nel 2015 si è dato avvio alla collaborazione tra il Reparto di Epidemiologia veterinaria e analisi del rischio del Dipartimento di SPVSA il Dipartimento di Prevenzione Collettiva e Sanità Pubblica della Regione Emilia-Romagna e l’Ufficio Relazioni Esterne per la progettazione e realizzazione di un Corso FAD.
Il Corso FAD è stato finanziato nell’ambito del Progetto CCM-2014-001 “Buone pratiche per la sorveglianza e il controllo dell’antibioticoresistenza”, Ente partner Regione Emilia-Romagna. Tra i vari obiettivi, il progetto prevedeva di attivare programmi di informazione/formazione sull’uso prudente di antibiotici in veterinaria mediante la predisposizione di un “pacchetto formativo” sul fenomeno dell’AMR, il corretto impiego degli antibiotici, lo stato dell’arte nelle diverse filiere e aggiornamenti del quadro normativo. Il corso sarà avviato nel 2016.

Attività di formazione a livello Internazionale

Continuano le attività di ricerca e formazione attraverso il Laboratorio Congiunto “1 Billion” costituito con l’Università di Harvard attraverso il *Program on Refugee Trauma*, per quanto concerne l’impatto di breve e medio termine sui profili di mortalità e di morbosità diretti e indiretti delle popolazioni e delle comunità colpite da catastrofi e disastri naturali o generati dall’uomo.

Relativamente al Progetto Health Governance Unit, finanziato dal programma Italo-Egiziano per la remissione del debito, nel corso del 2015 l’HGU ha organizzato e condotto corsi su *Clinical Governance*, Standard di Accredimento degli Ospedali Egiziani, *WHO International Classification of Diseases*, *Health Governance*, *Patient Safety*, *Board Governance*, *Quality Management*, *Clinical Audit*, *Clinical Risk Management*.

Strutture per la formazione

Nel corso dell’anno 2015 sono stati svolti i seguenti lavori di ammodernamento delle aule e studi di fattibilità.

Nel corso dell’anno è stata studiata la fattibilità di acquisire un contratto di Assistenza Tecnica straordinaria di durata pari 36 mesi, per le nuove apparecchiature elettroniche presenti in Regia Pochiari, il quale garantirebbe in caso di guasto improvviso, la continuità nell’erogazione degli eventi congressuali (risoluzione del guasto dal giorno successivo alla

Rapporti ISTISAN 16/17

chiamata), inoltre con analoghe modalità è stato proposto l'acquisto di un carnet di 6 ticket (con scadenza a 36 mesi) da poter utilizzare in caso di guasti nelle restanti Aule ISS.

- Aula Pocchiarri:
 - installazione di un nuovo PC di Sala Mod. HP Pro Desk G490 G2 MT Intel® Core™ i7-4790 Processor (3.6 GHz base frequency) 8 MB cache, 4 cores, 16 GB Ram DDR3, Hard Disk 1TB - Installazione su Bus PCI-Express di una SK Grafica Sapphire HD AMD ATI Radeon R5 230 GPU,2GB DDR3 con connessioni HDMI/DVI-D/VGA ed è stato collegato tramite connessioni hdmi al nuovo impianto video realizzato nel 2014.
- Aula Marotta:
 - sostituzione del proiettore Epson non più funzionante, con un proiettore ad alta luminosità Mod. EPSON EB-6350, 3LCD, contrasto 5000:1 e 7000 ansi Lumen;
 - installazione di un nuovo PC di Sala Mod. HP Pro Desk G490 G2 MT Intel® Core™ i7-4790 Processor (3.6 GHz base frequency) 8 MB cache, 4 cores, 16 GB Ram DDR3, Hard Disk 1TB - Installazione su Bus PCI-Express di una SK Grafica Sapphire HD AMD ATI Radeon R5 230 GPU,2GB DDR3 con connessioni HDMI/DVI-D/VGA.
- Aula Bovet:
 - installazione di un nuovo PC di Sala Mod. HP Pro Desk G490 G2 MT Intel® Core™ i7-4790 Processor (3.6 GHz base frequency) 8 MB cache, 4 cores, 16 GB Ram DDR3, Hard Disk 1TB - Installazione su Bus PCI-Express di una SK Grafica Sapphire HD AMD ATI Radeon R5 230 GPU,2GB DDR3 con connessioni HDMI/DVI-D/VGA.
- Aula Rossi:
 - installazione di un nuovo PC di Sala Mod. HP Pro Desk G490 G2 MT Intel® Core™ i7-4790 Processor (3.6 GHz base frequency) 8 MB cache, 4 cores, 16 GB Ram DDR3, Hard Disk 1TB - Installazione su Bus PCI-Express di una SK Grafica Sapphire HD AMD ATI Radeon R5 230 GPU,2GB DDR3 con connessioni HDMI/DVI-D/VGA.

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

L'ISS ha raggiunto, nell'ambito delle sue strutture tecnico-scientifiche, livelli di eccellenza in molti settori.

La sua tradizione nel combinare l'eccellenza nella ricerca e il servizio prestato in molteplici forme allo Stato, alle Regioni, alle ASL e agli altri enti locali ha permesso di rafforzare le competenze scientifiche grazie ad applicazioni sul campo.

È di notevole rilevanza osservare quanto il suddetto patrimonio di conoscenze scientifiche e di competenze operative rappresenti un ingente valore per la collettività, che ne fruisce sia attraverso la valorizzazione dei risultati derivanti dalla ricerca scientifica, che dalla loro diretta applicazione ai diversi campi della medicina clinica o preventiva.

Pertanto, l'ISS ha avviato e sostenuto una proficua attività di valorizzazione dei risultati di ricerca, che ha portato alla creazione di un nutrito portafoglio di proprietà brevettali e a una vivace attività di partnership e collaborazioni con istituzioni e società nazionali e internazionali, attivi nel settore della salute.

Rapporti ISTISAN 16/17

Proprietà intellettuale

Il portafoglio delle proprietà intellettuali dell'Istituto, al 31 dicembre 2015, risulta essere composto da 74 famiglie di brevetti, per un totale di 243 domande di brevetto a livello nazionale e internazionale; di queste, ben 51 sono in cotitolarità con altri enti di ricerca o società, a testimonianza dell'intensa attività di collaborazione scientifica dell'ente a livello internazionale. In particolare, con la *George Mason University* (GMU), Maryland, USA, l'ISS ha in cotitolarità ben 25 famiglie di brevetti.

Molte domande di brevetto sono state concesse o sono in fase d'internazionalizzazione attiva nei più importanti mercati internazionali.

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

Nuovi usi di farmaci/prodotti già in commercio

- Uso di inibitori della pompa protonica in oncologia; uno studio di Fase I-II in pazienti affetti da melanoma e un secondo studio di Fase I-II in pazienti affetti da osteosarcoma sono stati completati con buoni risultati; ulteriori studi clinici per il tumore alla mammella e allo stomaco con nuove combinazioni comprendenti l'uso di inibitori della pompa protonica sono stati completati e sono in corso, rispettivamente.
- Uso degli inibitori della trascrittasi inversa in oncologia; uno studio di Fase II in pazienti affetti da tumore alla prostata ha fatto registrare sorprendenti risultati positivi; ulteriori studi di Fase I-II per il tumore del pancreas, la sindrome mieloplastica e il linfoma negli anziani sono in corso di svolgimento.
- Uso del fattore di crescita delle cellule staminali quale co-trattamento protettivo contro gli effetti nocivi del trattamento con chemioterapici.
- Uso della tossina batterica attivante RHO Gtpasi come medicamento mediante somministrazione oculare o nasale.
- Salì di composti a struttura benzimidazolica, loro usi e procedimento di preparazione.
- Uso come antitumorale del *Prunus Spinosa*-qualità TRIGNO.

Tecnologie per malattie infettive

- Una nuova classe di prodotti biofarmaceutici (proteine, peptidi, e monoclonali) con forte attività antivirale, antimicrobica e antifungina.
- Una serie di brevetti e domande di brevetto per vaccini specifici per le infezioni da *Candida albicans* e altri patogeni fungini d'interesse per la salute della donna e per soggetti immunodepressi. Nel corso del 2015, l'Istituto ha intrapreso una collaborazione con NovaDigm (concessionaria di una licenza ISS e proprietaria di un brevetto attinente la materia *de qua*) per consolidare i risultati positivi di sicurezza e immunogenicità ottenuti contro la proteina SAP 2 di *Candida albicans* in donne affette da infezioni vaginali, refrattarie al trattamento con i farmaci antifungini sinora utilizzati.
- Una nuova classe di piccole molecole sintetiche con forte attività antifungina.

Tecnologie fisico-chimiche

- Un ritrovato, relativo ad una nuova classe di molecole chirali cicliche a base di tiofene, nato dal progetto finanziato dalla Fondazione Cariplo nell'ambito del Bando nuovi materiali 2011.

Tecnologie oncologiche

- Biomarker per uso diagnostico e terapeutico, molti a titolarità congiunta con prestigiose istituzioni di ricerca pubblica statunitensi, quali gli NIH e la GMU, e coprenti nuovi biomarker per il melanoma, diabete, carcinoma del colon, mammella, prostata e polmone.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Cellule staminali tumorali per uso diagnostico, screening farmaceutico e target terapeutico per vari tumori tra cui carcinoma del colon, del polmone e diversi tumori del sangue.
- Terapie basate sull'uso di microRNA e di inibitori di RNA per uso oncologico e ematologico.
- Monoclonali per l'*imaging* diagnostico e l'uso terapeutico per vari tipi di tumori solidi, oggetto di una recente licenza ad una biotech italiana.
- Combinazione di differenti e di interferoni di tipo I, che offre nuove strategie terapeutiche per il trattamento di tumori ematologici e solidi da utilizzare negli stadi precoci della malattia, e che pone le basi per ridurre drasticamente gli effetti tossici associati alle alte dosi dei suddetti farmaci.
- Ceppi attenuati di salmonella enterica per l'uso nel trattamento del cancro.

Tecnologie vaccinali

Nel corso del 2015 è continuata l'attività di gestione e mantenimento di:

- brevetti basati sulla proteina Tat (*Trans-Activator of Transcription*) per la ricerca contro l'HIV:
 - use of biologically active HIV-1 TAT, fragments or derivatives thereof, to target and/or to activate antigen-presenting cells, and/or to deliver cargo molecules for preventive or therapeutic vaccination and/or to treat other diseases;
 - Tat di HIV-1 o suoi derivati, da soli od in combinazione, a scopo vaccinale, profilattico e terapeutico, contro l'AIDS, i tumori e le sindromi associate;
 - Novel TAT complexes and vaccines comprising them;
 - Industrial process for the production of the biologically active Tat protein (in contitolarità con l'Università di Urbino).
- Brevetti e domande di brevetti per l'uso di interferone per vaccini antitumorali e la rapida generazione di cellule dendritiche altamente attive;
- domanda di brevetto per la terapia del cancro alla cervice basata su protocolli terapeutici con immunoterapia combinata con chemioterapia;
- brevetti e domande di brevetto per sostanze adiuvanti per vaccini e vettori adenovirali.

Terapie innovative del trattamento dei serbatoi latenti di HIV in soggetti infetti

Nel corso del 2015 è, inoltre, continuata la ricerca e il mantenimento delle domande di brevetto internazionali che rivendicano l'uso di combinazioni di terapie innovative per il trattamento dei serbatoi latenti di HIV in soggetti infetti.

Biomarker diagnostici, prognostici e teranostici; terapie personalizzate

È proseguita anche l'attività di collaborazione sulla gestione dei 25 brevetti in contitolarità con la GMU (nati da un progetto sull'oncoproteomica), e che hanno per oggetto nuovi bio-indicatori tumorali per gran parte dei tumori più importanti e nuovi protocolli di terapia personalizzata basata sull'inibizione di *pathway*.

Molti dei brevetti sono stati concessi in licenza a due *spin-off* della GMU (*Ceres Nanosciences* e *Theranostics Health*) che li stanno industrializzando e dalle quali l'Istituto riceve annualmente delle *royalty*.

Tecnologie biomedicali

- Dispositivo per il controllo automatico in-line su tutta la filiera produttiva (dalla stalla alla confezione) della qualità del latte (basato su brevetto ISS).
- Dispositivo per la rivelazione di piccoli tumori nella diagnosi del cancro della mammella mediante *imaging molecular* con radionuclidi sviluppato in ISS.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Dispositivo robotizzato per controllo visuale al microscopio di colture di cellule e tessuti, che consente l'osservazione remota, senza dover estrarre per la manipolazione il campione dalla camera di incubazione.

Attività internazionali

Le attività che hanno caratterizzato l'anno 2015 si sono svolte nel quadro delle collaborazioni tecnico-scientifiche con Paesi in transizione, in via di sviluppo e industrializzati. Pur continuando i progetti intrapresi precedentemente, si è incominciato ad esplorare potenziali collaborazioni nel settore di tecnologie altamente specializzate per la gestione dei servizi sanitari con particolare riguardo a tematiche di interesse globale: dal controllo della trasmissione e diffusione di patologie infettive endemiche ed emergenti allo sviluppo e sperimentazione di percorsi di formazione a distanza e mista ad alta interattività (formazione andragogica) e la formazione di alta specializzazione manageriale destinata ai quadri apicali dei servizi di sanità pubblica. Sono state condotte missioni in loco per promuovere lo sviluppo di collaborazioni su queste tematiche con i Paesi membri dell'UE, dell'area del mediterraneo, dei Balcani e dell'Europa dell'Est riconoscendo e valorizzando il ruolo di snodo culturale, scientifico ed economico che l'Italia riveste tra i Paesi dell'Europa del Nord e i Paesi del sud e dell'est. Si è continuato, come di consueto, la partecipazione a tavoli di lavoro del Ministero della Salute per progetti di cooperazione con i Paesi ritenuti prioritari come pure la partecipazione ai tavoli di lavoro attivati del Ministero degli Affari Esteri per attività relative a collaborazioni internazionali. Sono state organizzate, anche in diretta collaborazione con il Ministero della Salute, visite di delegazioni estere.

Progetti di cooperazione con Paesi in transizione e Paesi in via di sviluppo

- Relativamente al Progetto *Health Governance Unit* (HGU), finanziato dal programma Italo-Egiziano per la remissione del debito, per la costituzione di unità di supporto al processo di riforma sanitaria in Egitto e la costruzione di un laboratorio di biosicurezza di terzo livello presso il *Medical Research Institute* (MRI) dell'Università di Alessandria, sono continuate le attività programmate con il supporto tecnico-scientifico al fine di costituire presso il MRI una struttura di laboratorio altamente specializzata e di formare personale in grado di sostenere il Ministero della Salute e della Popolazione egiziano e il Governatorato di Alessandria nell'opera di monitoraggio e attuazione delle politiche sanitarie. Nel corso del 2015 l'HGU ha organizzato e condotto attività formative su *Clinical Governance*, Standard di Accreditamento degli Ospedali Egiziani, *WHO International Classification of Diseases*, *Health Governance*, *Patient Safety*, *Board Governance*, *Quality Management*, *Clinical Audit*, *Clinical Risk Management*.
- Relativamente al Programma EUROsociAL II le attività dell'URE si sono concentrate sull'assistenza tecnica per il monitoraggio delle disuguaglianze in tre Paesi particolarmente interessati al tema: Colombia, Uruguay e Perù, dove si sono attivate forme di cooperazione Sud-Sud tra Colombia e Perù, per il modello sviluppato dalla Colombia per il monitoraggio delle disuguaglianze di salute e per l'azione intersettoriale sui determinanti sociali della salute. Il Ministero della Salute dell'Uruguay ha presentato il primo rapporto sulle disuguaglianze di salute nell'ambito delle attività svolte da EUROsociAL. Infine si è organizzata la conferenza di chiusura del programma che ha visto la firma del Manifesto di Città del Messico sull'equità in salute da parte dei Paesi partecipanti.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Nell’ambito del progetto ALERT, oltre alla attività di gestione scientifica e sviluppo strategico del Consorzio e di pubblicazione scientifica, si è svolta l’attività di *knowledge and technology transfer* e *managerial training and research on food safety systems in emerging and developing food producing areas* con particolare riguardo alla supervisione e formazione di studenti del master (Centro di Biotecnologie) dell’Università di Yaoundé, Camerun, nonché per la promozione di attività di prevenzione narrativa in contesti privi di sistemi di prevenzione per l’esposizione tossica come i Paesi dell’Africa sub-Sahariana, utilizzando l’attività già avviata di networking nord-sud, sud-sud *Nutrition & food safety and wholesomeness. Prevention, education and research network* (NOODLES).

Sono iniziate le attività internazionali nell’ambito di:

- *European cooperation network: COST Action TD1407 Network on technology-critical elements (NOTICE): from environmental processes to human health threats*;
- *European cooperation network: COST Action TD1404 Network for the evaluation of One Health (NEOH)*;
- *European cooperation network: COST Action FA1308 DairyCare*;
- *The One Health Network in Asia (Hubnet Asia)*;
- *Memorandum of Understanding* fra ISS e *National Institute for Veterinary Research* (Hanoi, Viet Nam) sulla valutazione di protocolli One Health per la prevenzione primaria delle esposizioni ambientali/alimentari e le zoonosi tossiche.

Cooperazione tecnico-scientifica con Paesi industrializzati e in transizione

Il Ministero della Salute (Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria) ha attivato nel 2013 un contratto di servizio con l’ISS per una collaborazione all’interno del progetto EU SHIPSAN ACT, una *Joint-Action* della Commissione Europea dove il Ministero ha in carico il *Work Package 3* sulla valutazione del progetto, comprese le azioni formative. L’EU SHIPSAN ACT ha per focus il controllo della diffusione di rischi biologici, chimici e radioattivi veicolati dalle navi nella regione europea e vi partecipano 23 Paesi membri. Nel contratto di servizio è stato identificato un valutatore esterno di rinomata esperienza internazionale e un valutatore tra il personale esperto dell’URE. Tra le attività valutate nel corso del 2014 sono ricompresi i corsi di formazione per le autorità portuali e per il personale di bordo per l’attuazione delle procedure individuate nell’apposito manuale *European Manual for Hygiene Standards and Communicable Diseases Surveillance on Passenger Ships*. Il personale ISS ha partecipato attivamente ai corsi di formazione nazionali erogati nel 2015 e alle attività di coordinamento della *Joint Action*.

È proseguita la partecipazione al programma europeo di cooperazione scientifica transnazionale denominato COST (*European Co-operation in Science and Technology*). In particolare, si partecipa a due *working group* (*NEOH framework application* e *Stakeholder engagement, dissemination and policy*) della *COST Action Network for the evaluation of One health* (NEOH) e ad un *working group* (*Systems-level Welfare Technologies*) della *COST Action “DairyCare”*.

Il networking scientifico in ambito europeo ha inoltre prodotto:

- l’approvazione della proposta di *COST Action Network on technology-critical elements - from environmental processes to human health threats* (NOTICE) alla quale si partecipa come membro del comitato di gestione;

Rapporti ISTISAN 16/17

- la partecipazione in seno al Comitato scientifico internazionale per la organizzazione del Congresso internazionale *Food and Biosystems Engineering* (I.C. FaBE) che si è tenuto in Grecia nel maggio 2015.

È stata attuata la seconda fase per la registrazione in Europa del brevetto italiano dell'ISS denominato BEST, nonché la internazionalizzazione della già premiata (Start Cup CNR-II Sole24Ore 2011) idea di *spin-off* dell'ISS denominata Milknet in collaborazione con esperti di trasferimento tecnologico ed economisti della Università Bocconi.

Unità Affari Internazionali

Continuano le attività di ricerca e formazione attraverso il Laboratorio Congiunto “1 Billion” costituito con l'Università di Harvard attraverso il *Program on Refugee Trauma*, per quanto concerne l'impatto di breve e medio termine sui profili di mortalità e di morbosità diretti e indotti delle popolazioni e delle comunità colpite da catastrofi e disastri naturali o generati dall'uomo.

Sulla base dell'accordo sottoscritto con la *St. John's University* di New York è proseguita la collaborazione nell'ambito del Master *Global Development and Social Justice* che prevede la formazione biennale post-lauream di studenti provenienti da Paesi in transizione e in via di sviluppo.

È stato esteso il supporto di esperti ISS alla commissione di valutazione del MAE per i Progetti tecnico-scientifici nell'ambito degli accordi bilaterali tra Italia e Israele e assicurata la partecipazione di esperti ISS ai tavoli di lavoro convocati dal MAE durante l'anno 2015.

Sono state avviate azioni importanti nell'ambito del laboratorio congiunto PENTA sottoscritto da ISS e Università Ben Gurion del Negev con il supporto del Ministero degli Affari Esteri (durata iniziale di cinque anni con termine al 2017).

L'anno 2015 ha visto l'attuazione del questionario Q-CORE, uno studio che mira a sviluppare il profilo di resilienza delle scuole medie delle comunità ebraiche in Italia che partecipano all'indagine. Questo si basa sull'identificazione di fattori che influenzano e facilitano la resilienza di comunità e che verranno poi usati come base per un piano di interventi efficaci per lo sviluppo di questa.

Sempre con lo Stato di Israele proseguono i due accordi sottoscritti con il MATIMOP (per la promozione industriale) e con la *Hebrew University* per lo sviluppo di azioni congiunte di ricerca e formazione e relativa erogazione di Borse di studio *post-doc* (finanziate dal Ministero degli Affari Esteri) nel settore delle basi molecolari delle malattie umane.

Sono proseguiti i progetti finanziati dalla *Central European Initiative*, sulla base del *Memorandum of Understanding* stipulato con la Serbia e il Montenegro. In particolare:

Il progetto KEP (1) denominato *Emergency management and community resilience: a goal for Serbia* (1206.008-14), realizzato tra il 01/01/2015 e il 31/12/2015. Le attività erano finalizzate a rafforzare le capacità relative alla riduzione del rischio e alla risposta alle catastrofi naturali, con particolare riferimento alle alluvioni. Per la parte serba hanno partecipato: l'Istituto di salute pubblica “Batut” e la Croce Rossa.

Il progetto KEP (2) denominato *Development of a training program on Management of Disaster Prevention, Preparedness and Rapid Response* (Ref. No. 1206.007-15), è stato lanciato il 27/01/2016 a Belgrado. Le attività previste, che rappresentano la continuazione della precedente esperienza, si svilupperanno specificamente sul versante formativo. I partner sono gli stessi di KEP 1.

Dall'anno 2011 l'URE è stato incluso nella *EUCERD-Joint Action*, in collaborazione con il CNMR-ISS nel *Work Package* relativo allo sviluppo di piani nazionali per le malattie rare per i Paesi dell'UE: nel corso del 2015 si è proseguita l'attività di *Capacity Building* per lo sviluppo di piani nazionali con la conduzione di sessioni di definizione del fabbisogno e di

Rapporti ISTISAN 16/17

identificazione di iniziative idonee nei Paesi ospitanti Conferenze Nazionali di Associazioni di Pazienti. Il processo di selezione di un numero ristretto di indicatori essenziali per i piani sanitari nazionali si è concluso con l'adozione degli indicatori da parte del Comitato di Esperti dell'UE in Malattie Rare (EUCERD). Nel 2015 l'URE è stato incluso nella *Joint Action RD-ACTION*, in collaborazione con il CNMR-ISS, dove condurrà lo studio su *Health Systems Resilience for Rare Diseases*.

Sono proseguite le attività del Laboratorio Congiunto Sino-Italiano per la Medicina Tradizionale Cinese (JoSIL-TCM), una piattaforma tecnica per la promozione dell'evidenza scientifica relativa alla Medicina Tradizionale Cinese (MTC) che vede la collaborazione dell'ISS con la *Tianjin University of Traditional Chinese Medicine*.

Gli studi suddetti rientrano nelle attività sul tema della scientificità della MTC previste per l'ISSe in particolare:

- sono proseguiti i lavori per il rinnovo del Piano d'Azione del Protocollo intergovernativo italo-cinese per la collaborazione nel campo della salute e delle scienze mediche per gli anni 2015-2017 presso il Ministero della Salute;
- sono proseguiti i lavori per il rinnovo del Protocollo Esecutivo bilaterale di cooperazione scientifica e tecnologica presso il Ministero Affari Esteri e Cooperazione Internazionale per gli anni 2015-2017;
- è ancora in vigore il *Memorandum of Understanding* firmato dall'ISS e il *China National Health Development Research Centre* nel giugno 2011 al fine di promuovere la cooperazione nel settore della ricerca sulla salute e dello sviluppo delle scienze mediche e dei sistemi sanitari, promuovendo lo scambio reciproco di esperienze e programmi su argomenti prioritari della riforma sanitaria cinese.

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

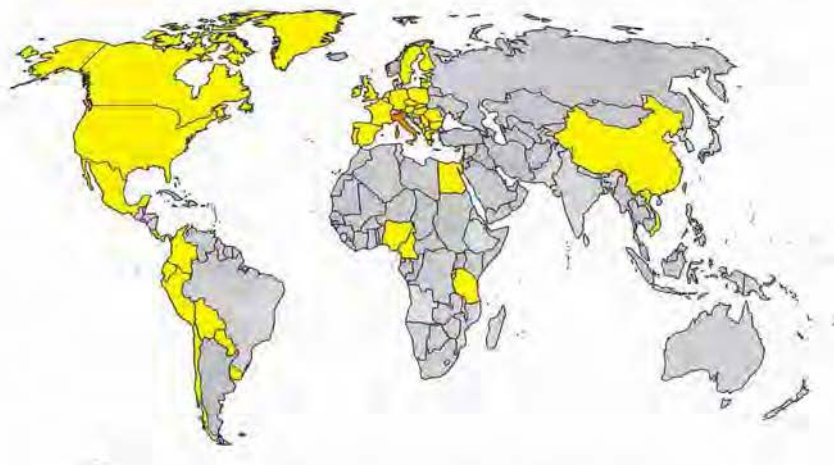


Figura 1. Paesi partner in collaborazioni internazionali

Rapporti ISTISAN 16/17

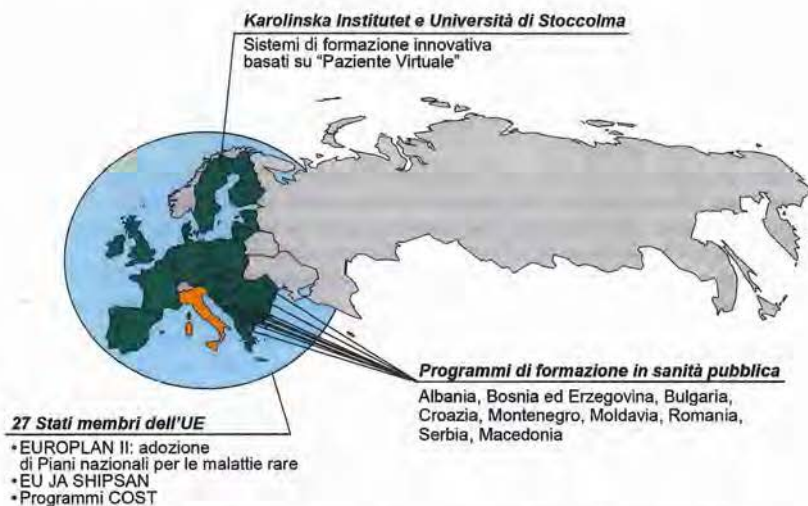


Figura 2. Paesi europei presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi



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

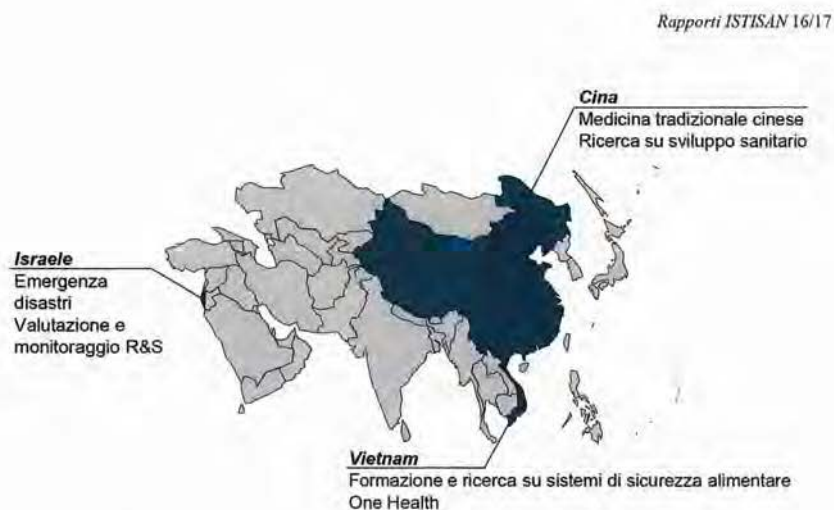


Figura 4. Paesi dell'Asia presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi

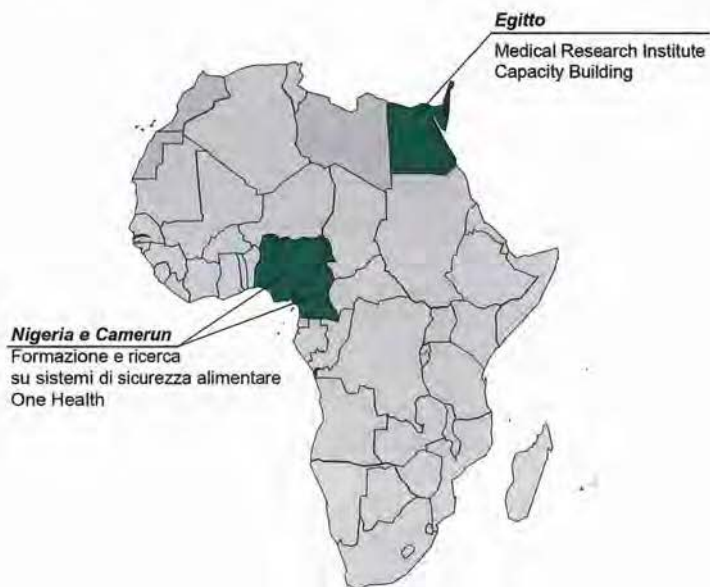


Figura 5. Paesi dell'Africa presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi

PAGINA BIANCA

PARTE 2
Attività di Dipartimenti, Centri e Servizi

PAGINA BIANCA

Rapporti ISTISAN 16/17

DIPARTIMENTO DI AMBIENTE E CONNESSA PREVENZIONE PRIMARIA

Il Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria (AMPP) ha carattere multidisciplinare ed effettua valutazioni quali/quantitative dei rischi per la salute umana e per l'ambiente, integrando competenze di tipo chimico, biotossicologico, microbiologico ed epidemiologico, svolgendo molteplici indagini nell'ambito della problematica "Ambiente e Salute".

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

L'attività include studi di esposizione ad agenti chimici e biologici, e studi degli effetti di tale esposizione sulla salute e sull'ambiente nei tre comparti acqua, aria e suolo. Inoltre nel dipartimento si sta sviluppando una intensa attività in relazione ai rischi sanitari connessi a fenomeni di contaminazione dell'ambiente *indoor*.

In funzione delle loro particolari caratteristiche, sono oggetto della massima attenzione: contaminanti persistenti (es. Idrocarburi Policiclici Aromatici-IPA, "diossine", PCB, perfluorurati persistenti, ritardanti di fiamma); fitofarmaci e i loro residui negli animali e nell'ambiente; biocidi, anche alla luce delle rivalutazioni previste dalle nuove normative; metalli; polveri, fibre e nanomateriali; tossine naturali; sostanze ad attività endocrina, mutagena e cancerogena; cosmetici; materiali a contatto con alimenti e oggetti per l'infanzia in funzione della potenziale migrabilità di sostanze contenute essenzialmente nei materiali di sintesi; rifiuti.

La ricerca dei meccanismi di tossicità, mediante tecnologie avanzate, metodi alternativi (in particolare saggi *in vitro* e modellistica QSAR, *Quantitative Structure-Activity Relationship*); studi di chemiobiocinetica e identificazione di biomarcatori, è finalizzata alla caratterizzazione del rischio nella popolazione con attenzione particolare ai gruppi vulnerabili (es. bambini, donne in gravidanza) e ai gruppi a rischio per fattori genetici e/o acquisiti. Nel Dipartimento si svolgono anche attività di ricerca in merito al comportamento tossicologico di nanomateriali.

Altro piano sul quale il Dipartimento è fortemente impegnato è l'attività ispettiva e di controllo, di documentazione, di formazione nelle tematiche su elencate.

Inoltre il Dipartimento elabora valutazioni e consulenze scientifiche in ambito nazionale e internazionale (es. UE; IARC, *International Agency For Research On Cancer*; NATO, *North Atlantic Treaty Organization*; OECD, *Organisation for Economic Co-operation and Development*; UNEP, *United Nations Environment Programme*; WHO). Notevole contributo viene fornito alle attività regolatorie e normative nazionali e comunitarie.

Presso il Dipartimento inoltre viene svolto il coordinamento nazionale di attività dell'OECD *Environment Directorate*. Il Dipartimento è sede del *WHO Collaborating Center for Environmental Health in Contaminated Sites*.

Nel Dipartimento Ambiente trova collocamento anche il Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per i residui di fitofarmaci in matrici alimentari e vegetali e l'LNR per i materiali a contatto con gli alimenti.

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

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

Rapporti ISTISAN 16/17

Resoconto attività 2015

Il Dipartimento AMPP si occupa del grande tema “Ambiente e Salute”, nell’accezione ampia che oggi viene data a tale tematica (valutazione dell’esposizione, studio dei meccanismi di tossicità e degli effetti tossici ed eco tossicologi, modelli sperimentali e indagini di popolazione); esso ha un carattere spiccatamente multidisciplinare, che si palesa soprattutto nell’attività istituzionale, nell’ambito della quale si formulano valutazioni che tengono conto delle evidenze scientifiche attinenti l’esposizione umana agli agenti in studio, l’impatto sanitario investigato con approccio sperimentale ed epidemiologico e la modellizzazione del rischio. L’integrazione dei dati epidemiologici, tossicologici, ambientali e relativi all’esposizione è particolarmente rilevante nelle situazioni di crisi ambientale, reali o percepite. Nel Dipartimento AMPP alcuni Reparti svolgono prevalentemente attività di ricerca e altri prevalentemente attività a carattere istituzionale in coordinamento tra loro al fine di poter rispondere in modo esaustivo alle esigenze sanitarie che via via si presentano.

Per quanto riguarda l’attività istituzionale nel 2015 il Dipartimento AMPP ha partecipato a numerose emergenze sanitarie emerse nel Paese, emettendo pareri e offrendo supporto tecnico-scientifico ai Ministeri salute e ambiente, agli Enti territoriali. Tra tali “emergenze” a livello nazionale, si sono affrontate quelle relative al caso ILVA di Taranto, alla Terra dei Fuochi (Napoli e Caserta), all’incendio della aerostazione di Fiumicino, ai giocattoli, alla presenza di contaminanti in acque potabili, in ambienti acquatici quali laghi e mare e nei suoli, agli inchiostri per tatuaggi, alle acque per uso irriguo, alla contaminazione atmosferica, ai siti contaminati, alla gestione dei rifiuti, alla qualità dell’aria *indoor*, alla presenza di fibre di amianto aereo disperse, ecc, effettuando specifiche valutazioni di rischio igienico sanitario e indagini epidemiologiche.

Nel corso del 2015 è proseguita l’attività del Gruppo di lavoro interdipartimentale sui nano materiali e sui cosmetici e l’attività del Gruppo di studio nazionale “Inquinamento *indoor*”. È proseguita altresì l’attività di supporto al Ministero dell’Ambiente e della Salute in tema di bonifica dei suoli e acque contaminate.

Sono stati svolti estesi studi di biomonitoraggio inerenti il rilevamento di metalli pesanti e contaminanti organici persistenti (diossine, PCB, ecc.) in varie aree italiane (Brescia, Porto Scuso, Taranto, Torino, Val d’Agri in Basilicata, Vicenza), caratterizzate da fenomeni di contaminazione acclarata o percepita.

Sempre nell’ambito degli interventi nel settore della contaminazione ambientale è proseguita l’attività tesa alla individuazione di situazioni di rischio per l’uomo e per la fauna ittica determinata dalla presenza, in acque di mare e interne, di tossine algali (es. cianotossine) e di altri contaminanti chimici, alla determinazione di virus a trasmissione oro-fecale mediante la tecnologia del *microarrays*.

Come LNR, ampia attività è stata svolta nel settore dei fitofarmaci sia sul piano del controllo che nella messa a punto di metodi analitici, fornendo supporto tecnico scientifico ai Laboratori Ufficiali di analisi italiani. Sono state formulate monografie di principi attivi di biocidi e valutazioni tossicologiche di principi attivi e presidi fitosanitari e di sostanze chimiche di sintesi. È proseguita l’attività dell’LNR sui materiali a contatto con gli alimenti, effettuando anche numerosissime analisi di revisione.

Diversi esperti del Dipartimento hanno contribuito ai pareri elaborati in sede EFSA (*European Food Safety Authority*) e coordinato gruppi di lavoro in sede OECD.

Sono state condotte indagini su prodotti di largo consumo. Anche in funzione di segnalazioni di prodotti irregolari destinati alla prima infanzia è stato svolto un sistematico controllo nei giocattoli. Numerosi accertamenti sono stati effettuati nell’ambito del sistema EU d’allerta

Rapporti ISTISAN 16/17

rapida RAPEX. Inoltre è stata continuata a livello nazionale l'indagine sulla sterilità o meno degli inchiostri per tatuaggi.

Sono stati effettuati studi finalizzati alla identificazione di gruppi di popolazioni a rischio per patologie ad eziologia ambientale tramite indagini epidemiologiche *ad hoc* – Progetto SENTIERI (Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli Insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento) e altri. Nel Reparto Epidemiologia ambientale del Dipartimento AMPP è collocato il *WHO Collaborating Center for Environmental Health in Contaminated Sites*.

È proseguita l'attività di sorveglianza degli incidenti domestici (SINIACA) e traumatismi e avvelenamenti sempre in ambiente domestico con studi che permettano di individuare le cause che maggiormente determinano questi eventi e individuare di conseguenza le misure preventive per la loro riduzione.

Sono state costantemente aggiornate banche dati di libero accesso su un'area del sito ISS. A seguito della emanazione delle Linee guida nazionali con il Ministero della Salute su *Water Safety Plans* in Italia, le stesse sono state implementate in vari contesti nazionali.

Per quanto riguarda più propriamente l'attività di ricerca, si sono continuate a svolgere ricerche mirate alla comprensione dei meccanismi molecolari che controllano il mantenimento della stabilità del genoma e sono state studiate allerte strutturali correlate con la cancerogenesi e mutagenesi chimica, anche in relazione ad esposizioni ambientali. Sono stati condotti studi di biologia strutturale su DNA e proteine ricombinanti, studi di genomica funzionale di sindromi genetiche umane in modelli cellulari e sistemi murini e studi computazionali.

Si sono svolte ulteriori ricerche sulla valutazione del potenziale tossico e genotossico *in vitro* delle nanoparticelle di TiO₂, di Ag e Au e silice amorfa.

Nel corso del 2015 sono state condotte ricerche sul ruolo della risposta al danno al DNA e della sua specificità cellulare/tissutale nell'insorgenza di malattie cronico-degenerative e nella risposta ad agenti anti-tumorali e studi sul contributo dei fattori genetici e ambientali nella suscettibilità allo sviluppo di patologie utilizzando biomarcatori di esposizione/effetto in studi di popolazione.

È stata completata la caratterizzazione molecolare delle varianti della glicosilasi umana MUTYH in cellule presenti in pazienti affetti da poliposi familiare del colon. Sono continuati gli studi nell'ambito di progetti AIRC e Telethon.

Sono continuati gli studi sul potenziale genotossico del materiale aereo disperso di alcune aree italiane caratterizzate da crisi ambientale. Sono state studiate le interazioni gene-ambiente tra polimorfismi di CYP ed esposizione a PCB nell'insorgenza dell'endometriosi.

Sono continuati gli studi focalizzati alla identificazione di strategie sperimentali alternative alla sperimentazione animale.

Inoltre nel corso del 2015 sono state messe a punto le linee guida per la valutazione dell'impatto sanitario da applicare a nuovi progetti, impianti, piani, infrastrutture, ecc.

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

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

Inoltre il Dipartimento emette pareri anche in merito all'applicazione del DPR 10/09/1990 n. 285 su "Regolamento Polizia Mortuaria".

Rapporti ISTISAN 16/17

Descrizione dei Reparti

Reparto Ambiente e traumi

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

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

Il Reparto Ambiente e Traumi in accordo con la propria *mission* nel corso dell'anno 2015 si occupato principalmente della conduzione di progetti nazionali ed europei sul controllo e la prevenzione degli incidenti e della violenza.

In ambito europeo, su incarico del Ministero della Salute il Reparto ha partecipato all'azione congiunta Unione Europea-Stati membri sul controllo dei traumatismi e degli avvelenamenti denominata JAMIE (*Joint Action on Monitoring Injuries in Europe*). Questa attività, sino a giugno 2015, si è svolta in stretto coordinamento con quelle del progetto nazionale CCM SINIACA-IDB volto al consolidamento del Sistema Informativo Nazionale sugli Incidenti in Ambienti di civile Abitazione (SINIACA ex art. 4 Legge 493/1999) e alla sua integrazione nel sistema europeo IDB in attuazione della raccomandazione del Consiglio dell'Unione Europea n. 2007/C 164/01 sulla prevenzione degli infortuni e la promozione della sicurezza.

Nel corso del 2015 le attività del progetto speciale SINIACA, previste dalla normativa vigente (Legge 493/1999), sono state svolte in sinergia con quanto previsto dal progetto CCM SINIACA-IDB integrandosi con i sistemi attivi a livello locale, secondo quanto previsto dal Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018, macro obiettivo 2.6: prevenire gli incidenti domestici e i loro esiti. Sono stati inclusi nella rete di sorveglianza i Centri AntiVeleni (CAV) partecipanti al Sistema Informativo sulle Esposizioni Pericolose (SIEPI). Sono state, inoltre, sperimentate nuove modalità di sorveglianza degli annegamenti in acque di balneazione, a partire dalle fonti di dati correnti e dalle notizie degli organi di stampa. Queste attività si sono svolte in stretto coordinamento con quelle dell'*Injury Database* europeo (EU-IDB), detenuto dalla Commissione Europea, di cui il reparto è *National Database Administrator* (NDA) per l'Italia.

Nell'ambito di queste attività di sorveglianza degli incidenti e della violenza è stata sviluppata una rete campionaria di Pronto Soccorso (PS) ospedaliero di rilevazione degli infortuni. La rete ha operato a due livelli: analitico e sintetico. Al primo livello una vasta rete di ospedali distribuiti sul territorio nazionale ha rilevato con una codifica di elevato dettaglio le cause esterne di traumatismo o avvelenamento (dinamica, ambiente, attività infortunato, prodotti coinvolti), in conformità con le linee guida della WHO sulla sorveglianza degli infortuni. Al secondo livello gli ospedali di intere Regioni campione hanno rilevato tutti gli accessi in PS secondo la sola tipologia generale d'incidente o evento violento (domestico, stradale, aggressione, ecc.) e la diagnosi principale codificata in formato ICD-9-CM (*International Classification of Diseases 9th Revision - Clinical Modification*). Le casistiche rilevate a livello nazionale sono state verificate per qualità e convertite in formato europeo per la trasmissione dei dati ai competenti uffici della Commissione Europea (DG-SANCO).

Rapporti ISTISAN 16/17

Parallelamente, a supporto delle azioni centrali del Ministero della Salute per il Piano Nazionale di Prevenzione a maggio 2015 è stato concluso un progetto dedicato alla prevenzione delle ustioni in età pediatrica (progetto PRIUS: PREvenzione Incidenti da Ustione in età Scolastica). Il progetto, dopo l'analisi epidemiologica dei principali gruppi di popolazione e fattori di rischio d'ustione ha portato allo sviluppo di un kit didattico-educativo mirato, mediante idonee tecniche di comunicazione visuale, al target dei bambini più piccoli delle scuole d'infanzia e primaria. Il kit è stato sperimentato e testato, con la collaborazione di una rete dei principali Centri Grandi Ustioni italiani (CGU), in una rete di scuole afferenti alle città sede di CGU.

Nell'ambito delle attività del progetto CCM SINIACA-IDB è stato dato impulso alle attività di controllo e prevenzione della violenza, con particolare riferimento alla violenza sulla donna e sul minore. Questo in attuazione della succitata raccomandazione europea sulla prevenzione delle lesioni e la promozione della sicurezza, la quale ha identificato come problema prioritario la prevenzione della violenza con particolare riguardo alla violenza su donne e bambini. A questo scopo il Reparto partecipa come unità operativa a supporto del main partner (E.O. Ospedali Galliera di Genova) al progetto CCM "Controllo e risposta alla violenza su persone vulnerabili: la donna e il bambino, modelli d'intervento nelle reti ospedaliere e nei servizi socio-sanitari in una prospettiva europea. REVAMP". In particolare il Reparto fornisce supporto alle attività di sorveglianza epidemiologica dei casi di violenza, a quelle di conduzione dei gruppi tecnici per l'armonizzazione dei protocolli di riconoscimento, accoglienza, presa in carico e accompagnamento dei pazienti, nonché supporto metodologico allo studio di follow-up sugli esiti e supporto organizzativo a un corso di formazione a distanza, sulla apposita piattaforma ISS, sulla formazione degli operatori del servizio sanitario nazionale alla prevenzione e alla risposta alla violenza di genere.

In attuazione del Piano Nazionale della Sicurezza Stradale (PNSS) – che negli indirizzi generali e linee guida prevede l'avvio di "un ampio sistema di rilevazioni che, a titolo esemplificativo, riguarderà indagini sull'uso del casco e delle cinture di sicurezza" – il Reparto Ambiente e Traumi, con il supporto della Direzione Generale per la Sicurezza Stradale del Ministero delle Infrastrutture e dei Trasporti, ha proseguito nel 2015 le attività dell'Osservatorio nazionale permanente di sorveglianza sull'uso dei dispositivi di sicurezza (sistema ULISSE). Le attività del sistema ULISSE sono conformi alle raccomandazioni ONU in tema di azioni per il progresso nella sicurezza stradale e agli standard dei migliori sistemi di rilevazione campionaria presenti in Europa (es. Francia e Germania). La rilevazione nel 2015 effettuata su vasto campione territoriale di centri dislocati sul territorio nazionale è ha riguardato, con oltre 150 mila osservazioni effettuato sul campo, la rilevazione della prevalenza d'uso di dispositivi di sicurezza su veicolo quali: cinture (anteriori e posteriori) su autoveicolo, seggiolino di sicurezza per bambini, casco su motoveicoli e ciclomotori, nonché la rilevazione dell'uso del telefono cellulare alla guida. Contemporaneamente sono state svolte attività di ricerca su temi specifici quali lo studio della sonnolenza (in particolare quella da sindrome da apnea respiratoria) quale determinante d'incidente stradale, il controllo e la prevenzione, degli annessamenti, della violenza e delle esposizioni a intossicazioni o avvelenamenti.

Nell'ambito delle proprie competenze l'ISS ha fornito supporto tecnico e consulenza al Ministero della Salute sui temi degli incidenti domestici e stradali. Inoltre, è stata effettuata attività di promozione della salute sia mediante attività di formazione per formatori di I e II livello dell'SSN, sia mediante divulgazione dei risultati delle ricerche al pubblico sui siti tematici ISS della sicurezza stradale e domestica e attraverso i mass media.

Infine il personale di Reparto ha fornito supporto metodologico epidemiologico e biostatistico a gruppi di ricerca interni ed esterni all'ISS.

*Rapporti ISTISAN 16/17***Punti di forza:**

- Multidisciplinarietà del gruppo di lavoro (competenze epidemiologiche, biostatistiche, informatiche, economiche, antropologiche, di comunicazione, mediche, biologiche);
- Nutrito gruppo di lavoro per le attività di prevenzione, formazione, promozione della salute e comunicazione;
- Buon gruppo di lavoro per le attività di segreteria e gestione dei progetti, anche europei
- Esperienza del personale con formazione informatica per elaborazione dei dati e lo sviluppo di applicazioni;
- Esperienza del personale con formazione epidemiologica e biostatistica per l'analisi dei dati;
- Ampio livello di attività istituzionale, di formazione e promozione della salute;
- Miglioramento nel numero di pubblicazione dei lavori su riviste impattate;
- Continuità nell'acquisizione di risorse da progetti di ricerca nazionali ed europei;
- Buon inserimento in reti nazionali, regionali ed europee sul tema del controllo e della prevenzione degli incidenti e della violenza.

Criticità:

- Mancanza di un finanziamento stabile per i sistemi di sorveglianza istituzionali (SINIACA e IDB);
- Insufficiente numero personale informatico per la gestione dei database di sorveglianza e lo sviluppo di applicazioni web;
- Insufficiente numero personale con formazione bio-statistica per l'elaborazione e l'analisi dati e il supporto metodologico a gruppi di ricerca esterni;
- Anzianità media elevata del personale;
- Eccessiva burocrazia che influisce negativamente sulla possibilità di reclutare personale giovane da coinvolgere nella ricerca (es. dottorandi e borsisti);
- Difficoltà di avanzamento nella carriera del personale di ruolo (sotto-inquadrati) e mancata stabilizzazione del personale precario;
- Mancanza di un regolamento organico sul conflitto d'interesse che consenta di accedere a finanziamenti privati, possibili nel settore da parte di fondazioni o associazioni di categoria assicurative o bancarie o con campagne di fund raising presso associazioni o il pubblico in generale.

Reparto Antiparassitari

Il Reparto è sede di tre Laboratori Nazionali di Riferimento (LNR) per residui di pesticidi in matrici di origine animale e ad alto contenuto di grasso (LNR-AO), per residui di pesticidi in matrici di origine vegetale e ad alto contenuto di acqua (LNR-FV), per metodi monoresiduo (LNR-SRM) e svolge le seguenti attività:

- individuazione dei rischi sanitari e ambientali derivanti dall'uso di preparati a base di principi attivi tecnici non corrispondenti ai requisiti di qualità stabiliti all'atto della registrazione;
- sviluppo e validazione di metodi analitici per l'individuazione e il dosaggio di impurezze e coformulanti tossicologicamente significativi in preparati commerciali;
- sviluppo di metodologie analitiche multiresiduo per l'analisi di pesticidi in matrici alimentari e ambientali;
- organizzazione di circuiti interlaboratorio nell'ambito dell'attività degli LNR;
- valutazione dei rischi connessi all'impiego di pesticidi e all'esposizione a residui di antiparassitari tramite la dieta;

Rapporti ISTISAN 16/17

Attività di ricerca

L'attività di ricerca si esplica essenzialmente in:

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

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

Attività istituzionale

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

- analisi di revisione per i residui di antiparassitari nei prodotti destinati all'alimentazione;
- analisi di revisione per i prodotti fitosanitari;
- supporto tecnico-scientifico ai laboratori pubblici interessati al controllo ufficiale degli alimenti.

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

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

Il Reparto Antiparassitari è accreditato in conformità alla norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025:2005 così come richiesto dal Regolamento (CE) 882/04.

Dal 2011 come LNRs sono stati organizzati *Proficiency Tests* (PT) per la determinazione di residui di antiparassitari in varie matrici alimentari.

È inoltre svolta attività consultiva a livello nazionale e internazionale su problematiche correlate agli antiparassitari (Commissione Consultiva Prodotti Fitosanitari, Commissione Europea, OECD, CIPAC, COI, EFSA, CODEX).

Punti di forza:

- notevole capacità didattica dedicata alla formazione di personale dell'SSN;
- elevata expertise in campo normativo per quanto attiene i prodotti fitosanitari, che consente al Reparto di rispondere efficacemente a richieste di pareri tecnici provenienti da vari organismi istituzionali (Ministero della Salute, Regioni e PA, AULS, ecc.) e di essere di valido supporto tecnico per i Laboratori Ufficiali di analisi delle ARPA, APPA (Agenzia Provinciali per la Protezione dell'Ambiente), IZS, ASL;
- esperienza relativa al sistema delle Buone Pratiche di Laboratorio e al sistema di accreditamento della norma ISO/IEC 17025.

Criticità:

- la dotazione strumentale del Reparto è estremamente limitata e piuttosto datata;
- carenza di personale dei livelli a fronte dei carichi di lavoro che gravano sul Reparto;
- invecchiamento progressivo del Reparto e riduzione sistematica della forza-lavoro (la media attuale è di circa 45-50 anni, la più giovane di 44 e il più anziano di 60 anni);
- carenza di tempo impiegabile per le attività di ricerca: la maggior parte del tempo è dedicato alle attività provenienti da richieste di attività istituzionali obbligatorie (analisi di revisione, mantenimento dell'accREDITAMENTO del Reparto ai sensi della norma ISO/IEC 17025, come richiesto dal Regolamento (CE) 882/2004 per gli LNR);
- carenza di fondi per svolgere le attività istituzionali (es. analisi di revisione, mantenimento degli LNR, manutenzione delle attrezzature in qualità).

Rapporti ISTISAN 16/17

Reparto Bioelementi e salute

Il Reparto svolge le seguenti attività:

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

Attività di ricerca

Nel corso del 2015 il Reparto ha svolto attività di controllo e di ricerca nel campo degli elementi chimici attraverso l'espletamento di pratiche/pareri e il monitoraggio biologico di gruppi di popolazione.

Si è intensamente partecipato alle riunioni preparatorie della *European Human Biomonitoring Initiative* (EHBMI) per la realizzazione di una piattaforma europea per HBM, in quanto la rappresentanza italiana è all'interno del nostro Dipartimento.

Alcune attività, al di fuori di specifici impianti progettuali e derivanti da collaborazioni interne e/o esterne, hanno riguardato: i) i rischi allergologici dei metalli contenuti in creme, oggetti per bigiotteria e inchiostri per tatuaggi (con l'IFO-San Gallicano); ii) biomonitoraggio per alcuni metalli della popolazione della Sardegna (Università di Sassari).

Si è avviato un intenso aggiornamento per acquisire competenze per la caratterizzazione di nanomateriali presenti in prodotti di largo consumo e in fluidi biologici.

Attività istituzionale

Il Reparto ha anche svolto attività ispettiva nell'ambito del DL.vo 46/1997 in attuazione della Direttiva 93/42/CEE per la marcatura CE di dispositivi medici, ha eseguito controlli su richiesta della magistratura e/o dei NAS, ha effettuato determinazioni di elementi chimici su campioni biologici per fini diagnostici, fornito pareri, svolto attività di formazione.

Punti di forza:

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

Criticità:

- numero limitato di unità di personale a fronte del carico di lavoro;
- assenza di supporto tecnico laboratoriale ai ricercatori, mancando il Reparto di personale tecnico;

Rapporti ISTISAN 16/17

- mancanza di fondi interni *ad hoc* per il mantenimento del laboratorio in qualità/accreditamento;
- focalizzazione delle risorse su tematiche emergenti nel settore ambiente e salute;
- eccessiva burocrazia interna, spesso autoreferenziale e ripetitiva, che costringe i ricercatori ad spletare un eccesso di pratiche amministrative non sempre di loro pertinenza;
- assistenza limitata nel supportare l'iter amministrativo centralizzato dei progetti ottenuti e dei finanziamenti attratti, soprattutto in ambito internazionale;
- difficoltà di reclutamento di nuovo personale da coinvolgere nel lavoro sperimentale e scarsa programmazione del reclutamento del personale vs obiettivi/carichi di lavoro/produttività.

Reparto Cancerogenesi sperimentale e computazionale

Il Reparto studia i meccanismi molecolari di mutagenesi e cancerogenesi con modelli biologici e computazionali. In particolare:

- ruolo dei meccanismi di riparazione del danno al DNA e di regolazione del ciclo cellulare nel controllo della stabilità del genoma e nella eziopatogenesi dei tumori;
- genomica strutturale e funzionale dei processi molecolari di cancerogenesi;
- sviluppo di metodi innovativi per l'analisi dei dati biologici e di strategie di indagine del proteoma;
- struttura e dinamica di acidi nucleici, con particolare riguardo agli effetti di agenti fisici e chimici e alle interazioni tra macromolecole;
- relazioni quantitative tra struttura chimica e attività biologica, inclusa la predizione di tossicità;
- interventi in ambito regolatorio nazionale e internazionale per la valutazione del potenziale genotossico e cancerogeno di sostanze chimiche e nanomateriali e dell'utilizzo di metodi alternativi.

Attività di ricerca

Nell'ambito delle attività di ricerca sui meccanismi molecolari alla base dei processi di mantenimento della stabilità del genoma e di cancerogenesi, sono stati identificati due nuovi meccanismi di regolazione della endonucleasi MUS81 (progetto AIRC IG13398) e dell'elicasi WRN (Progetto Telethon GGP12144). La deregolazione di questi meccanismi aumenta l'instabilità genomica e potrebbe aumentare il rischio d'insorgenza di tumori. In entrambi i casi, la dissezione genetica e molecolare di questi meccanismi potrà fornire indicazioni su nuovi biomarkers di esposizione. Nell'ambito del Progetto Telethon GGP12144, è stato definito un nuovo ruolo della attività esonucleasica di WRN a seguito di trattamenti con agenti cancerogeni che interferiscono con la replicazione del DNA. Sono in corso studi per una migliore caratterizzazione delle proprietà di WRN e dei meccanismi connessi con i fenotipi di senescenza precoce e predisposizione al cancro. Infine, in collaborazione con il Dipartimento di Biochimica dell'Università dell'Iowa (USA), sono stati caratterizzati in dettaglio alcuni inibitori della ricombinasi RAD52 e si è dimostrata la loro utilità nell'induzione della morte cellulare in linee deficienti per BRCA2. Sono proseguite le ricerche sul ruolo dei clusters ferro-zolfo nelle proteine della riparazione del DNA e sull'effetto dello stato redox sull'attività enzimatica. Infine allo scopo di definire nuovi metodi di analisi di biomarcatori dello stress ossidativo, in collaborazione con l'Università "Sapienza" di Roma, è iniziato uno studio sull'impiego della spettroscopia RAMAN per la determinazione della concentrazione di basi azotate ossidate nel pool dei nucleotidi.

In prosecuzione dell'attività nell'ambito del progetto FP7 HEALS, è iniziata la fase operativa di isolamento del DNA ed RNA da campioni di sangue di cordone, relativi alla coorte

Rapporti ISTISAN 16/17

polacca Repro_PL di esposti a vari inquinanti ambientali, finalizzata all'analisi del trascrittoma e della metilazione del DNA.

Le attività di ricerca mirate alla valutazione del potenziale tossicologico di nanomateriali hanno consentito: a) di concludere lo studio sull'implementazione e trasferibilità di metodi validati o in corso di validazione, indicati dal WPMN dell'OECD, per la caratterizzazione e la valutazione della citotossicità di nanoparticelle di silicio (Dipartimento AMPP e CSC) (progetto finanziato dal Ministero della Salute); b) di proseguire le attività di coordinamento del progetto FP7 NANoREG, e di ricerca con la valutazione del potenziale cito/genotossico in funzione della caratterizzazione nei mezzi di coltura di 4 differenti nanomateriali del repository del JRC/EC; c) di avviare la realizzazione del progetto H2020 NANoREG II e del progetto RInnovaReNano, quest'ultimo finanziato dalla Regione Lazio per favorire la sinergia tra le realtà imprenditoriali regionali e l'ISS per uno sviluppo responsabile e un uso sicuro dei nanomateriali. In entrambi questi ultimi progetti è previsto uno studio per l'applicazione dei metodi in silico per la valutazione della tossicità di nanoparticelle.

Riguardo alle attività computazionali, nel corso del 2015 sono stati sviluppati modelli di rete per lo studio della struttura e funzione delle proteine (previsione dell'effetto allosterico, modelli generativi di proteine, relazioni struttura-attività), mentre con approcci di *System Biology* sono stati condotti studi di meccanica statistica dell'espressione genica. Sono stati sviluppati inoltre metodi in silico e strategie *in vitro*/in silico, per la valutazione della tossicità di sostanze, con particolare interesse all'attività genotossica e cancerogena. Riguardo ai modelli di mutagenesi è proseguita l'attività del progetto Ames (Q)SAR *Collaborative Study* (National Institute of Health Sciences, Japan) volto a migliorare la loro affidabilità e applicabilità. Sono proseguiti gli studi meccanicistici volti allo sviluppo e all'implementazione di *Adverse Outcome Pathways* (AOP) e studi sulle strategie di saggi integrati per la predizione di endpoint tossicologici, attraverso la costruzione e l'utilizzo di banche dati chimico-relazionali. In tale ambito, è iniziata l'attività del progetto OC/EFSA/PRAS/2015/02 (coordinato dal nostro Reparto) che riguarda lo sviluppo di un database sui pesticidi e che coinvolge anche il Reparto di Antiparassitari e il settore informatico dell'ISS.

Reparto Chimica tossicologica

Il Reparto svolge le seguenti attività:

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

Attività di ricerca

Le attività del Reparto sono state centrate sulla valutazione dell'esposizione ambientale e umana a inquinanti organici di origine ambientale ad elevata tossicità e persistenza

Rapporti ISTISAN 16/17

(principalmente diossine, PCB, pesticidi organoclorurati, sostanze perfluoroalchiliche) e idrocarburi policiclici aromatici. Tali attività hanno compreso studi condotti nell'ambito di Progetti di ricerca attivati su richiesta di autorità sanitarie sul territorio per valutare l'esposizione della popolazione in specifiche situazioni ambientali, e incluso l'analisi di matrici ambientali, alimentari, e biologiche.

La maggior parte delle attività condotte dal Reparto nel 2015 si è sostanziata in studi di biomonitoraggio umano condotti su gruppi di popolazione residenti in aree a elevata criticità ambientale (es. aree intorno al termovalorizzatore di Torino, Comuni della Provincia di Vicenza interessati dalla contaminazione da sostanze perfluoroalchiliche), e da studi di biomonitoraggio sulla correlazione tra carico corporeo di inquinanti e specifiche patologie (Progetto CCM su Taranto).

Attività istituzionale

L'attività di tipo istituzionale si è sostanziata nell'effettuazione di analisi di inquinanti organici in matrici di varia tipologia su richiesta di autorità sanitarie o ambientali territoriali, nell'elaborazione di risposte a richieste di pareri e interrogazioni parlamentari, e nella partecipazione a diversi gruppi di lavoro. In seguito all'incendio verificatosi a maggio nell'Areoporto di Fiumicino, il Reparto è stato pesantemente impegnato nella caratterizzazione dell'esposizione a diossine, PCB e IPA di lavoratori e passeggeri, e nella definizione del rischio ad essa associato. Tale attività ha comportato l'analisi di decine di campioni di polveri, e la valutazione di numerosi pareri emessi da ARPA.

Le attribuzioni istituzionali del Reparto includono le analisi di revisione di diossine e PCB in alimenti e mangimi, per svolgere le quali è necessario l'accreditamento ai sensi della norma UNI/EN ISO17025. Per il mantenimento dell'accreditamento e la verifica delle prestazioni analitiche dei metodi in uso, il Reparto ha partecipato ai 7 circuiti di intercalibrazione di settore.

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

Punti di forza:

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

Criticità:

- considerata la richiesta crescente di studi di biomonitoraggio, sarebbe necessario aumentare il personale per fronteggiare richieste ulteriori;
- mancata progressione in carriera del personale;
- difficoltà a pubblicare lavori scientifici derivante da carenza di tempo dovuto al carico di attività di laboratorio;
- carico burocratico e amministrativo svolto dal personale tecnico del Reparto invece che dalle strutture amministrative deputate;
- difficili condizioni ambientali (problemi ricorrenti di condizionamento nei laboratori e locali).

Reparto Epidemiologia ambientale

Il Reparto esegue studi tesi a stimare l'associazione fra determinate esposizioni ambientali e specifiche patologie, e a valutare tali associazioni sul piano dei nessi causali per contribuire alla

Rapporti ISTISAN 16/17

messa a punto di misure preventive. In particolare il Reparto conduce ricerche sullo stato di salute delle popolazioni residenti nei Siti di Interesse Nazionale per le bonifiche attraverso il sistema permanente di sorveglianza epidemiologica denominato Progetto SENTIERI. Conduce inoltre approfondimenti specifici fra i quali gli studi sull'impatto sanitario dell'amianto e della fluoro-edenite. Questo insieme di attività viene svolto insieme al *WHO Collaborating Center for Environmental Health in Contaminated Sites* collocato nel Reparto.

Insieme al *WHO Collaborating Center for Environmental Health* coordina la rete delle istituzioni europee della *COST Action Industrially Contaminated Sites and Health Network* (ICSHNet). Collabora inoltre con il Centro Europeo Ambiente e Salute della WHO di Bonn e con la IARC di Lione. Svolge attività di consulenza per i Ministeri della Salute e dell'Ambiente, per le Autorità Sanitarie Regionali e Locali e per il Sistema Agenziale di Protezione dell'Ambiente. Il Reparto svolge attività di cooperazione allo sviluppo in materia di ambiente e salute e in particolare di prevenzione della patologia da amianto in diversi Paesi dell'America Latina.

Attività di ricerca

Nel corso del 2015, l'attività del Reparto è stata prevalentemente concentrata sul Progetto SENTIERI. È stata in particolare: a) consolidata, in collaborazione con il Reparto Suolo e rifiuti, la metodologia di definizione degli inquinanti indice al fine di prevedere nei singoli siti le patologie per le quali siano ipotizzabili incrementi di incidenza di mortalità; b) avviato l'aggiornamento delle ipotesi a priori di interesse eziologico sulla base di una revisione sistematica delle evidenze scientifiche; c) messa a punto, in collaborazione con l'Ufficio di Statistica, la procedura per valutare il quadro di mortalità e ricoveri ospedalieri nei 27 Siti di Interesse Nazionale non serviti dai Registri Tumori e non compresi quindi nel Rapporto SENTIERI 2014.

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

Reparto Epidemiologia molecolare

Il Reparto ha come obiettivo principale lo studio dell'interazione gene-ambiente nell'insorgenza di patologie. In particolare:

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

Attività di ricerca

Effetti sulla salute della deregolazione dei sistemi che controllano la risposta al danno al DNA

- Analisi del ruolo del *cross-talk* tra diversi meccanismi di riparazione del DNA nella risposta di cellule tumorali al danno al DNA; analisi dei meccanismi di risposta al danno al DNA di cellule staminali cancerose del colon e associazione con analisi del profilo mutazionale (*whole exome sequencing*) dei geni coinvolti (progetto AIRC in

Rapporti ISTISAN 16/17

- collaborazione con Dipartimento EOMM-Fisiopatologia delle malattie renali e patologie correlate, -Emoglobinopatie ed ematopoiesi, -Fisiopatologia delle malattie genetiche)
- Studio della regolazione del metabolismo, autofagia e differenziamento nel corso della miogenesi *in vitro*; possibili ricadute su nuovi strumenti terapeutici per malattie che vedono compromessa l'omeostasi del muscolo (collaborazione con Dipartimento BCN-Imaging molecolare e cellulare, Università degli Studi di Novara).
 - Identificazione dei meccanismi molecolari e i pathway attraverso i quali, il principale interattore della proteina Werner, WRNIP1, protegge dall'accumulo di danno durante la fase di replicazione del DNA, contribuendo con la sua attività a garantire l'integrità del genoma (progetto AIRC).
 - Uso di sistemi cellulari derivati da pazienti affetti da malattie difettive nella riparazione del DNA con elevato rischio di cancro e/o alterazioni neurologiche per lo sviluppo di biomarcatori per screening diagnostici e disegno di nuovi strumenti terapeutici (collaborazione con CNR e IRBM, Dipartimento BCN-Neurologia sperimentale, *Imaging molecolare e cellulare*)
 - Approfondimento del ruolo di alterazioni nei meccanismi che controllano la dinamica mitocondriale nello sviluppo di malattie cronico-degenerative e uso di vettori lentivirali disegnati per modulare l'espressione di geni coinvolti in processi mitocondriali (es. fissione, mitofagia) come possibili strumenti terapeutici (collaborazione con Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "L. Spallanzani").

Biomarcatori di esposizione/effetto: studi di popolazione

- Prosecuzione del progetto europeo FP7-HEALS con la conduzione di uno studio pilota su una popolazione gemellare nella quale sono stati analizzati diversi marcatori di stress ossidativo per identificare i fattori genetici e ambientali che controllano la risposta allo stress ossidativo (in collaborazione con CNE-Epidemiologia genetica, Dipartimento AMPP-Bioelementi e salute, Cancerogenesi sperimentale e computazionale)
- Valutazione del potenziale genotossico del materiale particolato aereo disperso della città di Taranto in collaborazione con Dipartimento AMPP-Tossicologia genetica (progetto CCM 2013 "Studi di biomonitoraggio e tossicità degli inquinanti presenti nel territorio di Taranto).

Punti di forza:

- Forte integrazione di ricerca di base e applicata.
- Riconoscimento a livello nazionale e internazionale della ricerca condotta sui meccanismi di riparazione del danno al DNA e controllo della stabilità del genoma.
- Numerose collaborazioni all'interno del Dipartimento così come con altri Dipartimenti e strutture di ricerca Universitarie nazionali e internazionali.

Criticità:

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

Rapporti ISTISAN 16/17

Reparto Esposizione e rischio da materiali

Il Reparto si interessa dello studio delle interazioni fra materiale e organismo umano ai fini della protezione dell'uomo e del suo habitat. L'attività è finalizzata a valutare dal punto di vista quali-quantitativo se l'esposizione ai materiali e/o alle sostanze da essi cedute possa costituire un rischio per l'uomo. I settori coinvolti riguardano i materiali a contatto con gli alimenti, i giocattoli, i materiali e oggetti per l'uso personale, gli articoli per puericultura.

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

Il Reparto svolge sia attività di ricerca che attività istituzionale. In particolare l'attività può essere così schematizzata:

- analisi di revisione su materiali in contatto con alimenti;
- consulenza al Ministero della Salute su implementazione di Regolamenti europei su materiali e oggetti a contatto con alimenti, valutazioni scientifiche su problematiche specifiche di sicurezza alimentare inerenti tale settore, Interrogazioni Parlamentari;
- pareri e consulenza al Ministero della Salute sulla sicurezza dei giocattoli, prodotti di consumo, dispositivi medici;
- controlli sperimentali e parere su giocattoli su richiesta del Ministero per lo Sviluppo Economico e l'Agenzia delle Dogane;
- consulenza a strutture periferiche dell'SSN (Regioni, ASL, IZS e altri laboratori territoriali, ad esempio ARPA) e attività sperimentali e consultive inerenti il sistema di qualità richiesto dal Regolamento (CE) 882/2004 per laboratori che effettuino analisi chimiche in ambito di sicurezza alimentare.

Il Reparto è inoltre sede dell'LNR sui Materiali in Contatto con Alimenti (LNR/MOCA) ai sensi del Regolamento (CE) 882/2004 sul controllo ufficiale dei Prodotti Alimentari e dei Mangimi.

Attività istituzionale

L'attività istituzionale del Reparto nel 2015 è stata svolta nell'ambito di richieste del Ministero della Salute, del Ministero per lo Sviluppo Economico, dei NAS, della Magistratura, oltre che revisioni di analisi sui Materiali e oggetti a contatto con alimenti.

I pareri emanati (n. 96 atti protocollati) hanno richiesto sia attività sperimentali sia valutazioni di esposizione e sul rischio.

Il Reparto essendo sede dell'LNR/MOCA ha svolto attività di supporto ai Laboratori territoriali dell'SSN che svolgono analisi sui materiali e oggetti a contatto con alimenti, mantenendo ed espandendo il numero di metodi accreditati ISO/IEC/17025.

Una particolare attività analitica in situazione di emergenza è stata svolta dal Personale del Reparto, coinvolto in urgenza per la determinazione dei Composti Organici Volatili (COV) nell'aria *indoor* dell'aeroporto di Fiumicino in seguito all'incendio del 7 maggio 2015.

Attività di ricerca

L'attività di ricerca, svolta per progetti di ricerca nell'ambito di convenzioni o come linee di Reparto, è caratterizzata da studi sperimentali per l'approfondimento del comportamento migrazionale di materiali in contatto con l'uomo al fine di individuare rischi non considerati (es. migrazione di formaldeide e melammina da stoviglie per l'infanzia ad alimenti per tutta la vita utile del materiale in contatto con alimenti, persistenza della presenza di ftalati pericolosi da giocattoli che possono essere portati alla bocca, migrazione di sostanze volatili da materiali di riciclo ad alimenti secchi, studio di materiali biodegradabili e nanotecnologie in contatto con alimenti, nuovi sistemi di simulazione per l'individuazione di migranti volatili).

Rapporti ISTISAN 16/17

È stata completata la linea guida sull'applicazione del *Risk Assessment* con lo sviluppo di alberi decisionali in supporto del *Risk Management* per il Ministero della Salute (in collaborazione con il Reparto "Meccanismi di tossicità" del Dipartimento AMPP).

Punti di forza:

- Elevata professionalità, autonomia, competenza, dedizione e integrazione del personale.
- Competenze interdisciplinari del personale.
- Forte esperienza in chimica analitica sia preparativa che strumentale specialmente per sostanze organiche.
- Ottima finalizzazione dei dati sperimentali per formulazione di pareri su rischio e giudizi di conformità sul settore dei Materiali e oggetti a contatto con alimenti, su giocattoli, prodotti di puericoltura e per il consumatore.
- Capacità di risposte analitiche e valutative di tipo istituzionale anche in situazioni di emergenza.
- Riconoscimento a livello nazionale su ricerche sperimentali e valutazione del rischio chimico di giocattoli.
- Posizionamento come primo riferimento a livello nazionale e internazionale come expertise su materiali a contatto con alimenti.
- Capacità di attrarre e gestire progetti con Associazioni Industriali e di elaborare Lineeguida di Riferimento utili per l'SSN.
- Capacità didattica per la formazione di operatori dell'SSN.
- Esperienza su Sistemi di Gestione della Qualità.

Criticità:

- Carezza di spazio per il personale con sovraffollamento e difficoltà quotidiane.
- Carezza di spazio per le attrezzature e le strumentazioni con evidente sofferenza per l'attività quotidiana e lacune nei criteri di sicurezza sul lavoro.
- Carezza di personale a fronte del carico di lavoro da svolgere, tenendo in conto anche le attività di collaborazione con ONDICO e Dipartimento TES.
- Difficoltà a pubblicare lavori internazionali derivante dalla carezza di tempo dovuto alla priorità che viene data alle continue richieste di attività istituzionali obbligatorie.
- Carezza di spazi dedicati alla conservazione dei campioni per i tempi legali richiesti dalla legge.
- Necessità di stabilizzazione del personale precario (2 unità) ormai esperto nelle attività del Reparto e collaborante alle attività istituzionali e di accreditamento dei metodi ISO/IEC717025.
- Carico burocratico e amministrativo svolto dal personale tecnico del Reparto invece che dalle strutture amministrative deputate.
- Carezza di fondi istituzionali per svolgere attività obbligatorie nella mission di Reparto (es. revisioni, LNR, pareri obbligatori, manutenzione della attrezzature in qualità, ecc.).

Reparto Igiene delle acque interne

Il Reparto svolge ricerche e controlli a carattere multidisciplinare inerenti il rischio igienico-sanitario associato alle acque da destinare e destinate al consumo umano; le attività si articolano in particolare nelle seguenti aree:

- sviluppo di normativa comunitaria e nazionale e linee guida su acque da destinare e destinate al consumo umano, con particolare riferimento alla Direttiva 98/83/CE e al DL.vo 31/2001 e s.m.i. e disposizioni relative;

Rapporti ISTISAN 16/17

- elaborazione e valutazione di metodi analitici per le acque da destinare e destinate al consumo umano, con assicurazione e controllo di qualità dei laboratori interessati, ai sensi delle normative vigenti;
- studio della sicurezza della filiera di produzione delle acque (*Water Safety Plan*) comprese le tecniche di disinfezione;
- valutazione e gestione dei rischi igienico-sanitari relativi alle acque da destinare e destinate al consumo umano, delle acque reflue e industriali anche in relazione al loro riutilizzo, delle acque di impianti ad uso ricreativo (rischio chimico e sottoprodotti di disinfezione);
- studio della cessione di microinquinanti nelle acque distribuite mediante reti acquedottistiche;
- studio e valutazione dell'efficacia dei trattamenti di disinfezione per Legionella;
- sorveglianza sui dati di qualità e sulle patologie associate al consumo delle acque potabili;
- interventi relativi alle emergenze idriche, deroghe, gestione e comunicazione dei rischi.

Attività istituzionale e di ricerca

Nell'ambito del proprio mandato istituzionale, le attività svolte si inquadrano nella partecipazione, come rappresentanza tecnica ufficiale, alle attività della WHO nell'ambito del *Regulatory Network of Drinking Water Regulators*, del *Protocol for Water and Health* (WHO-UNECE), alle attività in ambito CE per le direttive su acque sotterranee, acque superficiali e acque destinate a consumo umano, in ambito ENDWARE (*European Network of Drinking Water Regulators*) e al CIS (CE) per la qualità delle acque sotterranee e per linee guida europee sul riutilizzo delle acque; inoltre il Reparto ha fornito costante qualificato supporto e collaborazione per Ministero della Salute, Consiglio Superiore di Sanità, Ministero dell'Ambiente e Tutela del Territorio e del Mare, e altri enti centrali e territoriali preposti alla protezione della salute umana, protezione dell'ambiente e delle risorse idriche, su problematiche igienico sanitarie riguardanti acque da destinare al consumo umano, interne, irrigue, ricreative e reflue.

Si sono svolti inoltre interventi analitici in fase di emergenze idro-potabili e analisi di revisione su richiesta di autorità giudiziarie, autorità sanitarie centrali o periferiche, ARPA o gestori di servizi idrici. Con il Ministero della Salute sono emesse le linee guida nazionali su *Water Safety Plans* in Italia, pubblicate a marzo 2015. Di concerto con lo stesso Ministero il Reparto collabora alla revisione della Direttiva 98/83/CE e ha fornito contributi nell'ambito delle Linee guida CE sulla gestione dei rischi di piccoli gestori idropotabili, nel gruppo di lavoro nazionale di trasposizione della Direttiva 2015/51/Euratom sulla radioattività nelle acque destinate a consumo umano. La Sottocommissione Metodi DM 21/3/1991 presieduta dal Direttore di Reparto, ha integrato i gruppi di lavoro per l'elaborazione di metodi per parametri analitici emergenti quali amianto, sostanze perfluoroalchiliche, residui di farmaci e interferenti endocrini, e ampliamento del campo di applicazione dei metodi (acque per consumo umano, piscione, acque minerali e disorgente, acque per produzione alimentare e dialisi). Sono state elaborate linee guida nazionali sull'implementazione dei piani di sicurezza delle acque, in alcuni casi conducendo complessi studi sperimentali come nel caso della bonifica di reti idriche da tallio in Toscana; nel 2015 l'attività sui piani ha coinvolto 20 filiere idro-potabili di diversa gestione e complessità con il coordinamento del Reparto di un gruppo di lavoro composto di molteplici autorità sanitarie e ambientali centrali e territoriali, università ed enti di ricerca, autorità d'ambito, gestori idropotabili. Un importante settore di attività ha riguardato la sicurezza delle acque irrigue, anche con l'intervento nel gruppo interdipartimentale costituito dalla Presidenza ISS: sono stati prodotti 4 pareri su rischi sito-specifici, e un parere in merito in merito alla proposta di normativa per acque irrigue per Ministero dell'Ambiente e della Tutela

Rapporti ISTISAN 16/17

del Territorio e del Mare e Ministero della Salute. Sono proseguiti i lavori sperimentali su sistemi alternativi di disinfezione e inattivazione biofilm, nell'ambito di un progetto finanziato di risanamento di Istituti Ospedalieri. In continuità con pregresse attività sono stati molteplici gli interventi con pareri e incontri tecnici con autorità pubbliche a supporto di decisioni in emergenze o crisi idropotabili, rilevanti risultano tra l'altro, perfluoroalchilici in 4 province del Veneto, tallio a Pietrasanta e Valdicastello, cromo-6 nella provincia di Brescia, uranio, arsenico, fluoro, cianotossine in diverse circostanze della provincia di Viterbo, solventi organoclorurati in Campania, xilene e idrocarburi nei pozzi del bacino termale euganeo, mercurio in Abruzzo. Attività rilevanti hanno anche riguardato la discussione in ambito giudiziario e governativo di una perizia per l'Avvocatura di Stato sulla contaminazione del sito industriale di Bussi.

Punti di forza

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

Criticità

- La produzione scientifica, come lo scorso anno e in particolare su riviste internazionali indicizzate, continua a non essere adeguata rispetto alla quantità e qualità delle risorse umane presenti e alla conoscenza prodotta: ciò, in parte attribuibile all'elevato volume di attività istituzionale, ma dovrebbe essere affrontato con un potenziamento delle motivazioni e specifica expertise del personale, in particolare i più giovani, nell'elaborazione di articoli scientifici. In linea con una tendenza generale degli ultimi anni, la partecipazione del Reparto a progetti europei e internazionali è inadeguata: il volume di attività istituzionale per l'SSN, seppure assorba molte risorse del Reparto, potrebbe comunque coesistere con alcune selezionate attività progettuali; anche in questo caso si ravvisa necessità di potenziare motivazioni e specifica expertise del personale, nell'elaborazione di proposte e applicazioni, e, tuttavia, sarebbe utile un supporto nella progettazione assicurato a livello centrale, sia per la ricerca di bandi che per la facilitazione delle proposte e conduzioni di progetti. C'è la necessità di rivedere posizioni contrattuali di alcune risorse umane essenziali al Reparto, in corso di finalizzazione del percorso formativo.

Reparto Igiene dell'aria

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- studi e ricerche sui vari aspetti dell'inquinamento atmosferico *indoor* e *outdoor*, con particolare attenzione agli inquinanti di interesse igienico-sanitario;
- valutazione dell'esposizione di popolazioni o gruppi sensibili di individui ad inquinamento atmosferico *indoor* e *outdoor*, in contesti urbani, industriali e rurali.

Attività di ricerca e istituzionale

L'attività svolta dal Reparto nel 2015 è stata dedicata ad attività di ricerca, riferita ai progetti oggetto di accordi tra l'Istituto ed Enti e istituzioni nazionali e regionali, e ad attività istituzionale rispondendo ad interrogazioni parlamentari e fornendo pareri, su richiesta, a Ministeri, Regioni e altre Istituzioni sulle materie di competenza del Reparto e attività ispettive. Nello specifico, l'attività di ricerca è indirizzata alla valutazione dell'esposizione di popolazioni o gruppi specifici di individui a contaminanti presenti nell'aria sia in ambienti *outdoor* sia

Rapporti ISTISAN 16/17

indoor, in aree urbane e industriali, con una particolare attenzione ai microinquinanti di interesse igienico-sanitario. Il personale del Reparto inoltre ha partecipato a Commissioni e Gruppi di lavoro per la definizione di normative nel settore di competenza, per la produzione di linee guida e per lo sviluppo di metodiche analitiche. Le attività condotte hanno richiesto, come già negli anni precedenti, un forte impegno da parte del personale afferente al Reparto ad attività di campionamento e analisi. Durante il 2015 il Reparto è stato coinvolto con attività di campionamento, analisi e valutazione della qualità dell'aria *indoor* a seguito dell'incendio avvenuto presso l'aeroporto internazionale "Leonardo da Vinci" di Roma. Il Reparto ha partecipato alla stesura delle diverse relazioni relative all'andamento dell'inquinamento *indoor*, fornendo pareri alla ASL D competente per territorio, al fine di proteggere la salute dei lavoratori e dei viaggiatori frequentanti l'aerostazione.

Altra attività che ha richiesto un importante impegno per il Reparto è stata la verifica relativa all'ordinanza del TAR Lazio n. 06314/2013 disposta ai fini del controllo sulle attività della centrale Enel di Torrevaldaliga Nord di Civitavecchia. La verifica è stata condotta ai fini della verifica delle emissioni prescritte nel decreto AIA di autorizzazione dell'impianto, tramite sopralluoghi e attività di monitoraggio presso l'impianto. Il Reparto partecipa inoltre a diverse attività di ricerca e controllo sulla tematica amianto; partecipa a tavoli tecnici indetti dal Ministero dell'Ambiente riguardanti le attività di monitoraggio della popolazione durante le fasi di bonifica di Siti di Interesse Nazionale (SIN) e dal Ministero della Salute riguardanti varie richieste e criticità relative ad amianto.

Il Reparto è stato chiamato a partecipare al tavolo tecnico istituito presso il Comune di Roma per valutare e proporre idonee iniziative di riduzione dell'inquinamento dell'aria, a seguito degli eventi di alto inquinamento verificatisi nella città di Roma nel periodo di novembre-dicembre 2015. Il Reparto partecipa e coordina il Gruppo Nazionale *Indoor* istituito presso l'ISS nel 2010. Il Reparto ha partecipato al tavolo tecnico per il recepimento della Direttiva Seveso III. Il Reparto ha partecipato alle riunioni presso il Ministero dell'Ambiente per i problemi relativi alla tematica del vapour intrusion e del rilevamento degli inquinanti *indoor*. Il Reparto ha partecipato alle riunioni presso il Ministero dell'Ambiente sul programma relativo alle reti speciali di monitoraggio dell'aria previste dal DL.vo 155/2010. Su incarico della Presidenza dell'Istituto, personale del Reparto effettua ispezioni GMP. Il Reparto è impegnato in numerosi progetti di ricerca con il Ministero della Salute, Regioni e altre Istituzioni quali il Poligrafico dello Stato e la Camera dei deputati.

Punti di forza:

- Esperienza consolidata e riconosciuta del personale.
- Capacità nel rispondere alle tematiche di settore in contesti e situazioni anche molto diversi.
- Collaborazione e interazione con altri gruppi per affrontare la tematica ambiente-salute nel suo complesso.

Criticità:

- Personale numericamente limitato per rispondere alle numerose e diverse attività richieste;
- Fondi insufficienti in particolare per adeguare e mantenere la strumentazione del Reparto;
- Eccessiva burocrazia interna a scapito del tempo da dedicare all'attività tecnico-scientifica;

Rapporti ISTISAN 16/17

Reparto Meccanismi di tossicità

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- studio e valutazione degli aspetti bio-tossicologici associati alla esposizione a sostanze chimiche naturali (es. cianotossine) e di sintesi presenti in prodotti con diverse destinazioni d'uso (es. cosmetici, pesticidi, biocidi, prodotti di consumo, giocattoli) e contaminanti dei vari comparti ambientali (es. cianotossine, contaminanti persistenti, metalli);
- studio degli effetti avversi a breve e lungo termine e del meccanismo di azione delle suddette sostanze chimiche;
- studio dei processi di assorbimento, biotrasformazione e tossicocinetica;
- individuazione di biomarcatori di esposizione, effetto e suscettibilità;
- studio degli effetti combinati e delle interazioni tra sostanze chimiche in esposizioni multiple;
- sviluppo di metodologie/strategie *in vitro* applicabili come metodi alternativi alla sperimentazione animale e loro introduzione in ambito regolatorio;
- identificazione di gruppi di popolazione a rischio per patologie ad eziologia ambientale per caratteristiche genetiche e/o acquisite, utilizzando modelli sperimentali avanzati e tecniche analitiche e di biologia molecolare ad alta specificità e sensibilità;
- valutazioni e pareri nel settore del rischio tossicologico in ambito nazionale e internazionale.

Le attività del Reparto sono finalizzate alla valutazione quantitativa del rischio per la salute associata ad esposizioni a contaminanti ambientali (cianotossine, pesticidi, cosmetici, sostanze chimiche presenti in prodotti di consumo e nanoparticelle ingegnerizzate) sia attraverso lo svolgimento di attività sperimentali che ad attività di valutazioni tossicologiche di tipo documentale per ISS, Ministero della Salute, Commissione Europea (*Scientific Committee on Health and Environmental Risks*, SCHER; *Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks*, SCENIHR-DG-Santé; EFSA; *European Union Reference Laboratory for alternatives to animal testing*, EURL-ECVAM, presso *Joint Research Centre*) e altri organismi internazionali (es. OECD, WHO).

Attività di ricerca

Il Reparto ha collaborato inoltre con altri Dipartimenti/Centri su attività specifiche (es. contaminazione di vaccini, valutazione tossicologica di biocidi e presidi medico-chirurgici, valutazioni per autorizzazioni in deroga alla sperimentazione animale). Le attività sperimentali sono state volte alla identificazione di strategie sperimentali alternative alla sperimentazione animale, allo scopo di valutarne l'accettabilità a livello regolatorio e sono stati pubblicati i risultati Progetto FP7 PredictIV (oggetto di tesi di dottorato). Nell'ambito di un progetto EFSA, in collaborazione con l'ANSES e il Reparto QAAAB del Dipartimento, è stata condotta una attività di raccolta dati ed elaborazione di un data base relativo alla presenza nella dieta (inclusi gli integratori alimentari) delle cianotossine e ai loro effetti sulla salute, con identificazione di scenari di esposizione plausibili per la popolazione. È continuata l'attività di identificazione del metabolismo umano di cianotossine, utilizzando enzimi ricombinanti umani e biopsie di tessuti; è stata studiata l'interazione gene-ambiente tra polimorfismi di GST (biomarcatori di suscettibilità) ed esposizione a PCB nell'insorgenza della endometriosi in una popolazione di Taranto; sono iniziate le attività legate alla identificazione di biomarcatori per esposizione a PFAS nella popolazione della Regione Veneto inclusa la preparazione di tutta la documentazione per il comitato etico e per il consenso informato e l'arruolamento della popolazione coinvolta. Sono state inoltre elaborate schede informative per il cittadino e

Rapporti ISTISAN 16/17

documenti di background per addetti ai lavori relativi a contaminanti dell'acqua potabile da inserire sul Portale Acque del Ministero della Salute. Si sono concluse le attività di messa a punto di protocolli di citotossicità *in vitro* per il biossido di silicio in forma nanoparticellare (oggetto di tesi di laurea magistrale). È proseguita la messa a punto del protocollo di crossing attraverso il modello *in vitro* di barriera intestinale ed è stata avviata la valutazione del passaggio di NP di SiO₂ attraverso la barriera.

Punti di forza:

- Forte integrazione di ricerca di base e applicata.
- Riconoscimento a livello nazionale e internazionale della ricerca condotta in ambito tossicologico, con particolare riferimento alle competenze (uniche in ISS di tossicocinetica e biotrasformazione di sostanze chimiche e di strategie alternative alla sperimentazione animale).
- Riconoscimento a livello nazionale e internazionale della expertise nella di valutazione degli aspetti relativi alla salute umana (valutazioni di rischio tossicologico).
- Attendibilità dei dati prodotti (riproducibilità e affidabilità).
- Numerose collaborazioni all'interno del Dipartimento così come con altri Dipartimenti e strutture di ricerca Universitarie e governative nazionali e internazionali.

Criticità:

- Numero limitato di unità di personale a fronte del carico di lavoro da svolgere
- Mancata stabilizzazione del personale precario e difficoltà di reclutare personale giovane da coinvolgere nella ricerca (es. dottorandi e borsisti).
- Eccessiva burocrazia e pratiche amministrative poco snelle e spesso ripetitive.
- Assistenza limitata nella ricerca di fonte di finanziamenti e supporto delle proposte inviate.
- Ancora scarsa coesione e collaborazione tra Reparti che quando presente è spesso mediata da rapporti personali.
- Necessità di convogliare l'attività di ricerca di più ricercatori su tematiche emergenti nel settore ambiente e salute per migliorare la produttività scientifica e la probabilità di successo di richieste di finanziamenti.
- Scarsa programmazione anche in relazione a reclutamento del personale vs carichi di lavoro vs produttività.
- Presenza di strutture e apparecchiature obsolete.

Reparto Microbiologia e virologia ambientale e wellness

Il Reparto cura le seguenti attività:

- valutazione e gestione dei rischi igienico-sanitari relativi alla qualità microbiologica e virologica di acque da destinare e destinare al consumo umano, di acque reflue anche in relazione al loro riutilizzo e ai prodotti derivati;
- valutazione e gestione dei rischi igienico-sanitari relativi alla qualità microbiologica e virologica di impianti ad uso ricreativo e per il wellness;
- analisi di controllo e valutazione della qualità e sicurezza microbiologica e virale di pigmenti per tatuaggi, giocattoli, cosmetici e prodotti merceologici;
- studio e valutazione dell'esposizione a bioaerosol prodotti in ambienti *indoor*;
- studi sulla presenza di microrganismi autoctoni e alloctoni e virus con particolari caratteristiche di diffusione e prevalenza nell'ambiente, e patologie associate;

Rapporti ISTISAN 16/17

- studio della ricrescita microbica nelle acque distribuite in reti acquedottistiche, con particolare attenzione all'attività microbica nei biofilm e delle comunità microbiche in matrici ambientali;
- elaborazione e valutazione di metodi analitici alternativi per la determinazione di parametri microbiologici e virali per le matrici ambientali;
- isolamento su colture cellulari e caratterizzazione molecolare di virus umani da campioni ambientali.

Le attività del Reparto sono finalizzate alla valutazione qualitativa del rischio per la salute associato all'acqua, ad ambienti *indoor*, a diverse matrici ambientali (biofilm, fanghi, sedimenti), nonché a prodotti di largo consumo (giocattoli, inchiostri per tatuaggi, articoli contenenti liquidi e gel, cosmetici), sia attraverso lo svolgimento di attività sperimentali sia di valutazioni di tipo documentale per Ministero della Salute, magistratura, NAS, ASL e Agenzie per le Dogane e Monopoli. Inoltre, personale del Reparto ha svolto attività di formazione attiva e passiva.

Attività di ricerca

- *Global Water Pathogen Project* in collaborazione con UNESCO; <http://www.waterpathogens.org/> 2014-2017, finanziato da *Midland Research Institute on Value Chain Creation* e *Bill and Melinda Gates Foundation (BMGF)*.
- *PREDEMICS (Preparedness, Prediction and Prevention of Emerging Zoonotic Viruses with Pandemic Potential using Multidisciplinary Approaches). Seventh Framework Programme (FP7/2007-2013), grant agreement n° 278433. 1.11. 2011- 31.10. 2016.* Caratterizzazione molecolare dell'epatite E in campioni di reflui urbani in Italia in collaborazione con il Partner ISS (partner 16): Dipartimento SPVSA - Zoonosi virali.
- “*AquaVIR (Portable Automated Analyzer for Viruses in Water) on nanotechnology-based sensors for the environmental monitoring of enteric viruses. Seventh Framework Program (FP7-NMP-2013-SMALL-7). 1.11.2013 – 31.10.2016.* Il Reparto è coinvolto nel progetto per la identificazione di virus enterici in acque superficiali mediante PCR e Real-Time PCR, in collaborazione con il Partner P04: Laboratorio di Virologia ambientale, dell'Università degli Studi di Roma “Tor Vergata”.
- “*Sorveglianza dell'epatite E in Italia: malattia emergente nei Paesi industrializzati*”, Convenzione Ministero della Salute/ISS Progetto CCM 2011.
- Contratto di ricerca tra Società Metropolitana Acque Torino spa e ISS “*Patogeni virali emergenti nelle acque reflue e superficiali*”.
- Convenzione RC IZSSI 03/12: *Valutazione della prevalenza di Norovirus e virus dell'Epatite A (HAV) nei Molluschi Eduli Lamellibranchi in Sicilia, strategie di controllo e comunicazione del rischio.*
- Convenzione “*Sorveglianza di patogeni virali nel contesto del ciclo idrico integrato*”.
- Contratto di ricerca tra Sistemi Ambientali e ISS “*Definizione e rilevamento di organismi indicatori di contaminazione microbica in matrici solide per attività di recupero*”.
- Contratto di prestazione di servizio tra Biosensing srl e ISS “*Elaborazione di un protocollo di analisi per la determinazione di Escherichia coli nelle acque attraverso un biosensore ottico (Colisens)*”.

Attività istituzionale

Il personale del Reparto partecipa alle attività di:

- Gruppo di Studio/Lavoro sull'inquinamento *indoor* dell'ISS;
- Gruppo di lavoro sui Metodi microbiologici e virologici per le acque destinate al consumo umano della Sottocommissione del Comitato permanente di Studio sulle Acque del Ministero della Salute (ex art. 9 DM 26 marzo 1991);

Rapporti ISTISAN 16/17

- Sottogruppo di lavoro “Editing” della Sottocommissione del Comitato permanente di Studio sulle Acque del Ministero della Salute (ex art. 9 DM 26 marzo 1991);
- Sottogruppo di lavoro: “Elementi” (alluminio, argento, arsenico, bario, boro, cadmio, cobalto, cromo, ferro, manganese, mercurio, nichel, piombo, rame, selenio, vanadio, zinco) della Sottocommissione del Comitato permanente di Studio sulle Acque del Ministero della Salute (ex art. 9 DM 26 marzo 1991)
- Segreteria Organizzativa del Gruppo di Studio/Lavoro sull’inquinamento *indoor* dell’ISS;
- Gruppo di Esperti *ad hoc* “Impianti natatori” sull’inquinamento *indoor* dell’ISS;
- Gruppo di Esperti *ad hoc* “Ambienti Sanitari” sull’inquinamento *indoor* dell’ISS;
- Segreteria Scientifica del Corso: “Rischi igienico-sanitari nelle piscine e in strutture simili: nuove prospettive e criticità”, ISS 8 - 9 ottobre 2015;
- Gruppo di lavoro per la ricognizione dei beni mobili e reagenti per la sicurezza dei lavoratori nei luoghi di lavoro;

Il Reparto collabora con la Commissione Europea tramite lo *European Microbiology Expert Group*, organizzato presso il JRC di Ispra, con l’obiettivo di fornire supporto tecnico-scientifico sugli aspetti microbiologici e virologici delle acque i cui requisiti sono stabiliti da direttive;

Il Personale del Reparto fa parte della *Task force* interdipartimentale dell’ISS creata in risposta alla richiesta della Regione Campania sulla “Presenza di virus dell’epatite A e norovirus in molluschi bivalvi prodotti nei Comuni di Bacoli e Pozzuoli (NA).

Punti di forza:

- committitura tra ricerca di base e applicata;
- riconoscimento a livello nazionale e internazionale delle attività di ricerca in microbiologia e della virologia ambientale;
- riferimento a livello nazionale per l’elaborazione di metodi microbiologici e virologici per l’analisi di diverse matrici ambientali (acqua destinata al consumo umano, acqua ad uso ricreativo, acque reflue, fanghi e sedimenti, cosmetici);
- valutazione e gestione per esposizione a rischio microbiologico e virologico associato a diversi articoli merceologici (giocattoli, inchiostri per tatuaggi);
- attendibilità dei dati prodotti (riproducibilità e affidabilità);
- collaborazioni con strutture di ricerca universitarie nazionali e internazionali.

Criticità:

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

Reparto Qualità ambientale e ittiocoltura

Il Reparto cura le seguenti attività:

Rapporti ISTISAN 16/17

- studio, valutazione e gestione del rischio associato alla presenza di agenti microbiologici, biologici (alghe, diatomee) degli ecosistemi acquatici e delle acque utilizzate in ittiocoltura;
- prevenzione della salute umana e degli ecosistemi attraverso la valutazione dello stato, del rischio sanitario ed ecologico, dello studio dei processi di contaminazione delle acque superficiali e sotterranee, dei reflui e dei sedimenti;
- salute degli ecosistemi acquatici e salute umana. Le tipologie di acque: superficiali artificiali e naturali (fiumi, laghi, di transizione e zone umide), sotterranee e sorgenti, termali, di irrigazione, reflue e delle aree urbane. In particolare attraverso un approccio multidisciplinare analizza gli aspetti microbiologici e molecolari, indicatori biologici, ecotossicologici, chimici delle matrici acque, sedimento e biota;
- prevenzione e mitigazione degli effetti associati ai cambiamenti climatici con particolare riferimento alle inondazioni. Valutazione e gestione dei rischi microbiologici per la salute pubblica derivanti da eventi estremi, alluvioni, cambiamenti climatici;
- microbiologia delle acque e patogeni emergenti e virus;
- valutazione dei rischi per la salute pubblica derivanti da acque ad uso industriale e agricolo per la componente microbiologica, patogeni, patogeni emergenti e virus;
- sviluppo dell'antibiotico resistenza in ceppi isolati da campioni di acque e in acque destinate all'ittiocoltura;
- studio delle implicazioni sanitarie e ambientali associate ai fenomeni eutrofici, inondazioni, carenze idriche e interventi connessi alle emergenze ambientali;
- alghe e alghe tossiche;
- ittiocoltura;
- implementazione Dir. 2000/60/CE. Attività normativa. Attività europea.
- metodi biologici;
- informatizzazione di archivi di dati e formazione.

Attività di ricerca

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

L'attività di ricerca si è focalizzata sulla comprensione dei rapporti tra la salute e il cambiamento ambientale globale, come ad esempio i cambiamenti climatici, la perdita di biodiversità, lo sviluppo urbano e suburbano e i servizi ecosistemici. In questo contesto il Reparto ha consolidato le reti a diverse scale (intra/inter Dipartimentale; Enti di Ricerca, Università, Ministero della Salute, Regioni Enti locali, Organizzazioni nazionali e internazionali, WHO e Centro Mediterraneo Cambiamenti Climatici),

Si è concretizzata con la realizzazione del primo corso in collaborazione con il Ministero della Salute residenziale (dicembre 2016) in ECM su i "Cambiamenti climatici e rischi emergenti sulla salute"; e la partecipazione e vincita di un GA HORIZON 2020 *BlueHealth Linking Up Environment, Health and Climate for Inter-sector Health Promotion and Disease Prevention in a Rapidly Changing Environment* (2016- 2020) e alla presentazione di un altro progetto europeo I COST ACTION *Climatic change and Public Health* (in valutazione).

Attività istituzionale

- L'attività istituzionale ha riguardato principalmente:
- pratiche/pareri/commissioni;

Rapporti ISTISAN 16/17

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

Punti di forza:

- raggiungimento dei principali obiettivi previsti nel 2015.
- Integrazione tra ricerca applicata e attività istituzionale.
- Valutazione di rischio e di impatto ambientale relativa alla presenza di patogeni di nuova insorgenza anche dovuti ai cambiamenti climatici.
- Network di collaborazioni interne al dipartimento e con altri dipartimenti/centri/servizi dell'ISS; collaborazioni nazionali collaborazioni con istituzioni internazionali (WHO, CMCC, DG Ambiente, Joint Research Center, ecc.) e centri di ricerca internazionali (Università, Enti di Ricerca)
- Il Reparto è accreditato per prove biologiche, ecotossicologiche e campionamento (UNI CEI EN ISO/IEC 17025).
- Il Reparto segue le attività prenormative e tecniche a livello nazionale ed europeo Ministero MATMM nell'ambito della Direttiva Quadro Acque 2000/60/CE
- Capacità di progettazione a scala nazionale e internazionale grazie anche ai network consolidati.

Criticità:

- difficoltà di pianificare le attività almeno per un triennio e di gestire le risorse economiche anno per anno.
- Assoluta mancanza della certezza della trasmissione stabile del know how e delle competenze di Reparto nel futuro.
- Mancata stabilizzazione del personale precario e assente avanzamento di carriera del personale di ruolo.

Reparto Qualità degli ambienti acquatici e delle acque di balneazione

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

Attività di ricerca

Nell'area delle indagini volte ad accertare il possibile ruolo delle cianotossine nell'insorgenza della SLA, sono proseguite le attività di ricerca sperimentale sulla possibilità di esposizione interna. I primi studi avevano mostrato la capacità della specie indagata di comportarsi da eterotrofa in condizioni che mimano quelle dell'intestino umano e di essere in grado di produrre ancora tossine. Gli esperimenti di sopravvivenza di organismi tossici nelle stesse condizioni sono stati ripetuti su altre specie di cianobatteri. I risultati sono in corso di elaborazione.

Il Reparto è stato impegnato nello svolgimento delle attività previste nel progetto EFSA OC/EFSA/SCER/2014/04 *Review of literature on cyanobacteria toxins in food* in particolare nella valutazione degli scenari di esposizione alle cianotossine della popolazione europea e del

Rapporti ISTISAN 16/17

ruolo dei fattori ambientali nel determinare la tossicità delle fioriture di cianobatteri. Il progetto si è concluso a dicembre 2015.

Sono state svolte le attività previste per l'implementazione tecnico scientifica del Portale Acque di Balneazione del Ministero della Salute, nell'ambito del Progetto CCM, fornendo contributi in riferimento a: impostazione del Rapporto Nazionale di Balneazione, miglioramento delle descrizioni dei Profili delle acque di balneazione, descrizione delle patologie ascrivibili a fattori di rischio nelle acque di balneazione non considerati nella Direttiva 2006/7/EC, elaborazione di una strategia nazionale per la prevenzione degli annegamenti.

Nell'ambito del progetto del Ministero della Salute "Piano nazionale di monitoraggio dei contaminanti ambientali in alimenti di origine animale prodotti nei siti di interesse nazionale" è stata redatta la relazione finale del progetto, in riferimento alla contaminazione da nonilfenolo di molluschi, latte ovi-caprino, uova.

Il Reparto ha inoltre collaborato all'elaborazione delle seguenti proposte di ricerca, non finanziate:

- *A case control study on interaction between genetic and environmental factors in the sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis* (8 unità ospedaliere e due unità ISS);
- *Analytical tools for a proper risk assessment of palytoxins* (in collaborazione con 4 Università). Proposta presentata al Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (MIUR);
- *Risk assessment for waterborne microbiological infections in Lombardy by integrated multidisciplinary approach* per Fondazione CARIPLO;
- *Migrant In Europe and Waterborne Infections (MINEWIN) in Chafea Migrant Health Proposal Project Grants (HP-PJ)* Specific Call HP-HA-2015 con altri 3 Paesi Europei collaboratori.

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

- attività per la formazione di un network nazionale per la sorveglianza ambientale e clinica di tali infezioni;
- analisi molecolari e parassitologiche delle acque dei grandi laghi del Nord Italia;
- analisi dell'andamento delle infezioni in questione nella popolazione italiana sulla base dei dati disponibili presso le strutture ospedaliere e della letteratura.

Attività istituzionale

- In ottemperanza al Regolamento CE 1107/2009 (pesticidi) e al Regolamento UE 528/2012 (biocidi), e su richiesta del Ministero della Salute quale Autorità Competente, è proseguita l'attività di valutazione del rischio ambientale di sostanze attive per le quali l'Italia è Stato membro Rapporteur, ai fini della loro inclusione in Annex 1, e di prodotti fitosanitari (anche in qualità di Stato membro Rapporteur zonale per il Sud Europa) ai fini della loro autorizzazione nazionale. Tale attività, nelle sue componenti ecotossicologiche e di destino ambientale, ha comportato la stesura di corposi rapporti tecnico-scientifici, discussi a livello comunitario, e la partecipazione a meeting tecnici.
- Altre attività istituzionali sono state:
- Gruppo Tecnico di Coordinamento nell'ambito del "Piano nazionale di monitoraggio dei contaminanti ambientali in alimenti di origine animale prodotti nei siti di interesse nazionale, presso il Ministero della Salute.
- Controllo della qualità dei dati nell'ambito del "Portale Acque" utilizzato per la gestione e per la classificazione delle acque di balneazione ai sensi della Direttiva 2006/7/EC.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Gruppo di lavoro per la revisione degli allegati tecnici dello “Schema Decreto attuativo ex art. 109 – DL.vo 152/2006 e ss.mm.ii” per elaborare una nuova proposta di allegati tecnici sui criteri di gestione dei sedimenti marini di escavo.
- Partecipazione ai gruppi ispettivi di Buona Pratica di Laboratorio dei Centri di Saggio.
- Pareri sulle linee guida OECD per i test ecotossicologici.
- In riferimento alle attività di consulenza per il Ministero dell’Ambiente sull’impiego di prodotti dis inquinanti negli interventi di bonifica a seguito di sversamenti in mare di idrocarburi petroliferi.
- valutazione documentazione tecnica fornita dalle ditte richiedenti l’autorizzazione all’impiego di prodotti dis inquinanti, ai sensi del DD del 31/3/2009 e del DD 23/12/2002 del Ministero Ambiente;
- elaborazione del documento guida “Buona pratica per l’utilizzo di prodotti per la bonifica del mare in caso di sversamento accidentale di idrocarburi”, nell’ambito dell’accordo RAMOGE tra i governi italiano, francese e monegasco;
- partecipazione al Tavolo tecnico permanente istituito presso il Ministero Ambiente per la revisione del DD 23/12/2002;
- elaborazione di pareri tecnico-scientifici per valutare l’idoneità all’uso in mare di prodotti ad azione dis inquinante negli interventi di bonifica da idrocarburi petroliferi.

Punti di forza:

- Nel Reparto vengono svolte attività di ricerca sul possibile ruolo delle cianotossine nell’insorgenza di gravi patologie umane. Il Reparto fornisce un rilevante contributo di consulenza tecnica al Ministero della Salute e al Ministero dell’Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare grazie alle competenze in esso presenti soprattutto nei settori della valutazione del rischio ambientale (ecotossicologia e destino ambientale), delle problematiche delle alghe tossiche marine e dei cianobatteri, della qualità delle acque di balneazione, della prevenzione degli annegamenti. Le attività del Reparto vengono svolte in un contesto di importanti collaborazioni all’interno dell’Istituto (in particolare con il Reparto Meccanismi di tossicità), nazionali (università, ISPRA, CNR) e internazionali (Cyanocost).

Criticità:

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

Reparto Suolo e rifiuti

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- Studi e ricerche sui vari aspetti dell’inquinamento del suolo, con particolare attenzione agli inquinanti di interesse igienico-sanitario.
- Valutazione dell’esposizione e del connesso rischio sanitario di popolazioni ad inquinamento del suolo in contesti industriali, urbani e agricoli.

Attività di ricerca

Il Reparto Suolo e Rifiuti, nell’ambito delle sue competenze, svolge un’attività di ricerca e supporto tecnico scientifico che per la matrice suolo è finalizzata principalmente alla problematica delle bonifiche dei siti contaminati siano essi SIN che non definiti tali. Rispetto a questa tematica i componenti del Reparto esplicano le loro attività partecipando alle istruttorie tecniche (gruppi di lavoro; segreterie tecniche; conferenze di servizi convocate ai sensi dell’art.

Rapporti ISTISAN 16/17

14 della Legge 241/1990; ecc.) dei progetti di bonifica dei suoli e acque contaminati relativamente ai siti definiti d'interesse nazionale.

Compie sopralluoghi e ispezioni nei vari siti contaminati e accertamenti analitici su suoli contaminati in relazione alla presenza di contaminanti chimici su specifica richiesta di Ministeri, Procure della Repubblica, ARPA, Province, Comuni. Collabora con organismi pubblici centrali e periferici (Ministeri, APAT, ARPA, Regioni, Province, Comuni, ASL), in tema di bonifiche dei suoli contaminati, in relazione alla messa a punto di idonee metodiche per l'accertamento dei livelli di contaminazione dei suoli stessi e alla valutazione del rischio sanitario e ambientale connesso ai suoli contaminati, anche alla luce della legge in materia di suoli contaminati (DL.vo 152/2006 e s.m.i.).

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

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

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

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

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

Il Reparto è anche impegnato in attività di ricerca nel settore della ecotossicologia e della microbiologia applicate a differenti matrici ambientali. Nell'ambito della ecotossicologia, le

Rapporti ISTISAN 16/17

attività di ricerca sperimentale sono rivolte alla messa a punto di protocolli finalizzati al supporto analitico nelle caratterizzazioni e nelle valutazioni ambientali.

Il laboratorio è, altresì, impegnato nella ricerca di idonee batterie di saggi ecotossicologici fungendo da supporto alla normativa vigente nel settore dei rifiuti (caratteristica HP14) e delle terre e rocce da scavo. L'attività sperimentale è svolta in collaborazione con enti di ricerca, università e istituzioni, partecipando attivamente a progetti di ricerca nazionali ed europei. A livello europeo è stata avviata un'attività nell'ambito di un gruppo di lavoro (coordinato dalla DG Environment della Commissione Europea) per lo studio dell'efficacia e della fattibilità dell'utilizzo di *effect based tools* tra cui saggi *in vitro* per l'applicazione nelle direttive europee. Le indagini microbiologiche sono rivolte, alla valutazione e determinazione di microrganismi aerodispersi in ambienti *indoor* e alla stima del reale grado di abbattimento dei contaminanti a seguito di procedimenti biologici di bonifica in siti contaminati.

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

Reparto Tossicologia genetica

Il Reparto cura le seguenti attività:

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

Attività di ricerca

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

- Effetto di fattori ambientali su stabilità genomica, epigenetica e funzionalità mitocondriale. Al riguardo:
 - è stata valutata la capacità di nuovi biomarcatori di funzionalità mitocondriale di rispondere allo stress ossidativo associato all'abitudine al fumo, al sovrappeso/obesità e all'esposizione a metalli (in collaborazione con il CNESPS e i Reparti di Epidemiologia molecolare e Bioelementi e salute);
 - è stato condotto uno studio sui cambiamenti epigenetici associati all'abitudine al fumo e la loro correlazione con la lunghezza dei telomeri (in collaborazione con il Centro "Human Genetic Foundation" di Torino);
 - sono state messe a punto le metodiche sperimentali *in vitro* per valutare gli effetti di selezionate sostanze alchiliche perfluorate (PFAS) sulla funzionalità dei mitocondri e sulla stabilità dei telomeri (Convenzione ISS-Regione Veneto e Progetto CCM 2014);
 - è iniziata la caratterizzazione delle caratteristiche tossiche e genotossiche del particolato aereo delle città di Taranto, Roma, e di un sito rurale (Progetto CCM 2013);

Rapporti ISTISAN 16/17

- è stata studiata l'associazione tra l'alterata funzionalità mitocondriale, indotta sperimentalmente, e i difetti della segregazione cromosomica in un sistema cellulare *in vitro*.
- Effetti tossici e genotossici dei nanomateriali.

L'attività svolta si è incentrata sulla valutazione del potenziale tossico e genotossico *in vitro* delle nanoparticelle di Titanio e di Silice di differenti dimensioni e proprietà superficiali (Progetto FP7: NANoREG – *A common European approach to the regulatory testing of nanomaterials*).

- Meccanismi molecolari coinvolti nella discheratosi.

Le ricerche hanno utilizzato linee cellulari mutanti per il gene DKC1, provenienti da individui affetti da Discheratosi Congenita (DC). I risultati ottenuti indicano che l'instabilità cromosomica associata con questa sindrome può essere conseguenza della fusione terminale di cromosomi con telomeri molto corti, con formazione di bridges e successive rotture alla segregazione cromosomica. I risultati ottenuti hanno anche evidenziato una spiccata radiosensibilità delle linee cellulari mutanti, indice di una ridotta attività riparativa a sua volta associata ad una ridotta funzionalità dei telomeri.

Altre attività hanno riguardato, oltre all'attività istituzionale, la produzione di materiale informativo per il Portale Acque del Ministero della Salute (schede sintetiche, valutazione del rischio e valore guida per arsenico, boro, fluoro e tallio).

Rapporti ISTISAN 16/17

DIPARTIMENTO DI BIOLOGIA CELLULARE E NEUROSCIENZE

Il Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze (BCN) svolge attività di ricerca mirata allo sviluppo di nuove tecniche diagnostiche e terapeutiche nell'ambito delle malattie neurologiche, psichiatriche, comportamentali, endocrino-metaboliche, ematologiche e tumorali. Svolge, inoltre, ricerche nell'ambito biostatistico per il disegno e l'analisi di studi sperimentali, clinici ed epidemiologici.

Nell'ambito delle malattie neurologiche, il Dipartimento BCN svolge attività di ricerca su malattie di particolare rilevanza per la salute pubblica, quali la Sclerosi Multipla, l'Alzheimer, la Sclerosi Laterale Amiotrofica, la Malattia di Parkinson e Malattie da Prioni per comprenderne i meccanismi eziopatogenetici e identificare nuove strategie terapeutiche. Sviluppa e promuove ricerche sui biomarcatori cellulari e sierici per implementare la diagnosi delle patologie neurodegenerative; sui meccanismi molecolari e cellulari alla base delle patologie acute e croniche del Sistema Nervoso Centrale e della retina; sul ruolo delle cellule gliali e dell'infiammazione nei processi di neurodegenerazione, neuroprotezione e neurogenesi per lo sviluppo di strategie neuroprotettive e rigenerative; sui meccanismi di riparazione del DNA in malattie neurodegenerative; sui fenomeni di plasticità sinaptica e del danno neurogliale indotto dall'iperglicemia e sul ruolo di infezioni virali nell'induzione di processi neurodegenerativi. Queste ricerche sono mirate allo sviluppo di strategie neuroprotettive e rigenerative.

Nell'ambito delle malattie psichiatriche e comportamentali il Dipartimento BCN studia le basi fisiopatologiche dei disturbi neuropsichiatrici in una prospettiva longitudinale, dall'età infantile alla senescenza, e sperimenta prodotti e terapie comportamentali innovative per il contrasto preventivo o la riabilitazione di patologie mentali. Inoltre, studia il ruolo dei fattori ambientali, della vulnerabilità genetica e le loro interazioni in modelli sperimentali.

Nell'ambito delle malattie endocrino-metaboliche l'attività di ricerca è finalizzata all'individuazione dei principali fattori di rischio genetici e ambientali dell'ipotiroidismo congenito e allo studio dei meccanismi molecolari e cellulari alla base di patologie tiroidee e delle complicanze croniche del diabete.

Il Dipartimento BCN si occupa, altresì, di ricerche nel campo delle cellule staminali neurali, mesenchimali, ematopoietiche e tumorali; dello studio dei meccanismi cellulari e molecolari responsabili della disregolazione della risposta immunitaria e individuazioni di nuovi biomarcatori cellulari e/o sierici con significato diagnostico, prognostico e predittivo nelle patologie cronico-degenerative; dell'identificazione di nuovi indicatori di diagnosi e prognosi in differenti patologie, utilizzando approcci di *imaging* molecolare e cellulare, come base per la possibile realizzazione di percorsi innovativi di medicina traslazionale e dello studio del controllo del ciclo cellulare in cellule terminalmente differenziate, anche finalizzato alla medicina rigenerativa.

Il Dipartimento BCN svolge, inoltre, attività istituzionale e di controllo attraverso quattro registri/osservatori nazionali, il coordinamento del Gruppo di Lavoro Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili dell'ISS (GESTISS) e di studi clinico-epidemiologici nei disturbi dello spettro autistico e da deficit d'attenzione e iperattività (*Attention deficit-hyperactivity disorder*, ADHD), il coordinamento del nodo nazionale dell'infrastruttura europea per la ricerca clinica ECRIN (*European Clinical Research Infrastructures Network*) - ERIC (*European Research Infrastructure Consortium*).

Il Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti, attivo dal 1987, realizza la raccolta di dati che si riferiscono a bambini affetti da questa patologia mediante screening neonatale; il Registro

Rapporti ISTISAN 16/17

Nazionale degli Assuntori di Ormone della Crescita, attivo dal 1993, raccoglie le segnalazioni di trattamento con ormone somatotropo; il Registro Nazionale della Malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ) e sindromi correlate, attivo dal 1993, attua la sorveglianza obbligatoria delle malattie da prioni dell'uomo in accordo con lo *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) e, oltre al monitoraggio clinico-epidemiologico, fornisce un qualificato supporto diagnostico, studia le forme familiari e raccoglie materiale biologico dei casi segnalati per costituire una banca di materiale biologico utilizzabile per la messa a punto di nuovi test diagnostici; l'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia, attivo dal 2009, garantisce la verifica dell'efficienza e dell'efficacia del programma di prevenzione previsto dalla Legge del 2005 n. 55 "Disposizioni finalizzate alla prevenzione del gozzo endemico e di altre patologie da carenza iodica". Il GESTISS fornisce pareri per minimizzare il rischio di trasmissione dei prioni all'uomo; ECRIN ha l'obiettivo di promuovere la ricerca clinica nazionale no-profit, favorendo la partecipazione a studi internazionali e si propone di sostenere progetti di ricerca multinazionale fornendo attività di informazione, consulenza e servizi specificatamente dedicati.

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

Resoconto attività 2015

L'attività di ricerca, intervento e formazione nel 2015 si è focalizzata nelle aree delle malattie neurologiche, psichiatriche e del comportamento, endocrino-metaboliche, tumori, e nello sviluppo di tecniche di proteomica e di imaging per l'identificazione di marker diagnostici. La ricerca svolta dal Dipartimento BCN, riportata in dettaglio nelle attività di Reparto e svolta in collaborazione con enti nazionali e internazionali, ha prodotto nel 2015 oltre 100 pubblicazioni su riviste scientifiche di alto prestigio internazionale. Queste attività di ricerca hanno anche contribuito a svolgere funzioni di supporto per la sorveglianza degli eventi patologici sul territorio e l'individuazione dei fattori di rischio genetico e/o ambientale mediante studi clinico-epidemiologici e il coordinamento di registri nazionali per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento di alcune patologie neurologiche, psichiatriche, e endocrino-metaboliche.

Nell'ambito delle attività istituzionali e di controllo, il Dipartimento BCN ha svolto attività di valutazioni di dossier autorizzativi per prodotti medicinali, vaccini, emoderivati e per il rilascio della Certificazione CE relativo a requisiti particolari per i dispositivi medici impiantabili attivi e i dispositivi medici fabbricati con tessuti d'origine animale. Ha elaborato pareri sulla classificazione dei casi di malattia di Creutzfeldt-Jakob, sull'autorizzazione all'installazione e all'uso diagnostico di apparecchiature di risonanza magnetica, e sulle autorizzazioni per la sperimentazione animale.

Rapporti ISTISAN 16/17

Descrizione dei Reparti

Reparto Biomarcatori nelle patologie degenerative

L'attività dell'anno 2015 ha riguardato:

Missione

- Individuazione di nuovi biomarcatori cellulari e/o sierici con significato diagnostico, prognostico e predittivo e identificazione di nuovi approcci terapeutici nelle patologie cronico-degenerative con particolare attenzione alle differenze di genere.
- Spettrometria di massa delle proteine, proteomica e sieroproteomica.
- Studio del controllo del ciclo cellulare in cellule terminalmente differenziate, anche finalizzato alla medicina rigenerativa.

Attività di ricerca

- Studio dei meccanismi patogenetici nelle malattie infiammatorie croniche, autoimmuni e tumori.
- Studio del ruolo degli estrogeni e/o degli autoanticorpi specifici per i recettori degli estrogeni nella modulazione della risposta immune e nella patogenesi delle malattie autoimmuni e dei tumori.
- Studio dell'effetto di i) agenti farmacologici di interesse clinico e ii) autoanticorpi specifici nella modulazione del destino cellulare in cellule del sistema immunitario e linee tumorali.
- Identificazione di biomarcatori sierici (autoanticorpi) per il monitoraggio di gravidanze ad alto rischio.
- Studio dei meccanismi di citotossicità indotti da radiazioni ionizzanti.
- Studio dei meccanismi di azione di nuovi farmaci per la tubercolosi, e di trasformazione di farmaci/droghie d'abuso in sostanze potenzialmente pro-infiammatorie, genotossiche e cancerogene.
- Impiego dell'EPR (*Electronic Paramagnetic Resonance*) in collaborazioni sul ruolo dello stress ossidativo, differenza di genere e identificazione di biomarcatori utili per lo studio di insorgenza, progressione e strategia terapeutica di patologie cardiovascolari e neurodegenerative su base infiammatoria e da difetto di riparazione del danno del DNA con predisposizione alla trasformazione tumorali.
- Identificazione di biomarcatori plasmatici (microvescicole) nelle patologie neurodegenerative (Sclerosi multipla).
- Identificazione di biomarcatori plasmatici (microvescicole) nella celiachia.
- Riattivazione del ciclo cellulare in cellule terminalmente differenziate.
- Ricerca di determinanti microbiologici di tumori umani.
- Conduzione della facility interdipartimentale di proteomica e svolgimento di numerose ricerche collaborative coinvolgenti la spettrometria di massa delle proteine.

Attività istituzionale e di controllo

- Valutazioni tecnico-scientifiche ai sensi dell'art. 31 del DL.vo 26/14 (protezione degli animali utilizzati a fini scientifici).

Formazione

- Titolarità di corsi universitari
- Lezioni su invito

Convenzioni

- Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC)

Rapporti ISTISAN 16/17

- Ministero della Salute
- San Raffaele srl

Altre attività

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

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

L'attività dell'anno 2015 ha riguardato:

Missione

L'attività del Reparto è focalizzata sullo studio di alcune malattie degenerative del SNC di particolare rilevanza per la salute pubblica come l'Alzheimer e le malattie da prioni, e altre come la Sclerosi laterale amiotrofica e la malattia di Parkinson caratterizzate dall'accumulo di proteine patologiche con meccanismo che è stato definito *prion-like*. Lo studio dei meccanismi etiopatogenetici di queste malattie si avvale di modelli cellulari e animali. Gli studi clinici sono focalizzati sulla epidemiologia e sullo studio dei fattori di rischio, sulla caratterizzazione delle basi molecolari della variabilità fenotipica, sulla ricerca di nuovi biomarcatori e di nuove strategie diagnostiche e terapeutiche per queste patologie.

Attività di ricerca

L'attività di ricerca nel 2015 è stata incentrata sulle seguenti tematiche:

- Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane e animali (prioni) con particolare attenzione per ceppi atipici a potenziale infettivo ed epidemico non definito.
- Studio della capacità di rimozione dei prioni da plasma derivati mediante precipitazione etanolica, e con polveri metalliche e da sacche di globuli rossi mediante filtri specifici per la rimozione dei prioni.
- Sviluppo di nuove tecniche diagnostiche nel liquor e nel plasma per le malattie da Prioni umane e animali.
- Ricerca dei meccanismi di trasporto dei prioni nel sangue con attenzione particolare al ruolo degli esosomi plasmatici e caratterizzazione dei prioni esosomali.
- Ricerca di fattori genetici diversi dal gene della proteina prionica (PRNP) coinvolti nello sviluppo e/o modulatori delle TSE umane.
- Ricerca di nuovi marker esosomali plasmatici, tra cui microRNA, associati a patologie ALS.
- Approcci biostatistici per il disegno e l'analisi di studi sperimentali, clinici ed epidemiologici condotti sia nell'ambito dell'attività di ricerca del Reparto sia in collaborazione con altri reparti/dipartimenti dell'ISS.
- Studi di disegni adattivi per i trial clinici nelle malattie neurodegenerative.
- Studio dei microRNA come possibili biomarcatori plasmatici per la diagnosi precoce e differenziale nelle Demenze Primarie.
- Studio multicentrico retrospettivo sui disturbi comportamentali nelle demenze: influenza delle lesioni della sostanza bianca cerebrale nella comparsa dei disturbi del comportamento in pazienti con demenza.
- Studio sulla personalizzazione delle cure: il ruolo del sesso sul profilo neuropsicologico nei soggetti affetti da MCI.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Ricerca di nuove mutazioni in una popolazione italiana di pazienti con Demenza di Alzheimer Frontotemporale.
- Studio di predittori neuropsicologici e biologici nel declino rapido nella Demenza di Alzheimer.
- Elaborazione di un registro di patologia della SLA nella Regione Lazio (in collaborazione con il CNESPS).
- Valutazione dei profili di espressione di FBXL7 associato all'Alzheimer in modelli *in vitro* di neurodegenerazione e in un modello animale di Sclerosi Laterale Amiotrofica.
- Studio degli effetti fisiologici di una superossido dismutasi di tipo II ricombinante (rMNSOD) in modelli cellulari e animali per lo studio della neurodegenerazione.

Attività istituzionali e di controllo

- Coordinamento del GESTISS costituito dal Presidente dell'ISS nel 2001.
- Valutazione di dossier autorizzativi di prodotti medicinali, vaccini, emoderivati, nell'ambito di procedure regolatorie a livello nazionale (AIC) e internazionale (mutuo riconoscimento, procedura decentrata) per la minimizzazione del rischio di trasmissione all'uomo degli agenti infettivi responsabili delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) (Ministero della Sanità DM 28/12/2000 "Misure finalizzate alla minimizzazione del rischio di trasmissione all'uomo, tramite farmaci, degli agenti che causano l'encefalopatia spongiforme animale").
- Valutazione di dossier per il rilascio della Certificazione CE (ISS O.N. 0373) ai sensi del Regolamento (UE) 722/2012 della Commissione dell'8 agosto 2012 (che abroga la direttiva 2003/32/CE con effetto dal 29 agosto 2013) relativo ai requisiti particolari per quanto riguarda i requisiti di cui alle direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio per i dispositivi medici impiantabili attivi e i dispositivi medici fabbricati con tessuti d'origine animale.
- Visite ispettive a siti produttivi di dispositivi medici impiantabili incorporanti tessuti animali potenzialmente contaminati dagli agenti infettivi responsabili delle EST nell'ambito del rilascio della certificazione CE (Regolamento (UE) 722/2012).
- Pareri in qualità di esperti accreditati per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di Fase I per la valutazione del rischio EST (DPR 754/1994, comma C, DPR 439/2001, DL. vi 211/2003 e 200/2007).
- Elaborazione dei pareri sulla classificazione dei casi con sospetto di variante di Creutzfeldt-Jakob (Modalità di erogazione dei compensi per la variante della Malattia di Creutzfeldt-Jakob DM 12/3/2003 *Gazzetta Ufficiale* 31/3/2003).
- Elaborazione dei pareri sulla classificazione dei casi segnalati al Registro della MCJ che risultano essere stati donatori per l'AIFA.
- Elaborazione dei pareri per la richiesta di valutazione tecnico-scientifica ai sensi del DL.vo 26/2014 art. 31, comma 3.

Progetti di ricerca

- RF-2011-02351092, Detection of pathological prion protein in cerebrospinal fluid by real-time quaking induced conversion (QuIC): Evaluation and standardization of a novel disease-specific laboratory test for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.
- RF-2013 Assay for prions. Development of an assay detecting prions in animals and humans affected with prion disorders in a preclinical and clinical stage.

Reperto Imaging molecolare e cellulare

L'attività dell'anno 2015 ha riguardato:

Rapporti ISTISAN 16/17

Missione

- Identificazione di nuovi indicatori di diagnosi e prognosi e alla caratterizzazione di endpoint farmacologici in differenti patologie, utilizzando approcci di imaging molecolare e cellulare, come base per la possibile realizzazione di percorsi innovativi di medicina traslazionale. L'attività scientifica del Reparto si svolge in collaborazione con vari gruppi di ricerca nazionali.

Attività di ricerca

Le ricerche si sono articolate in tre aree principali di ricerca:

- Oncologia
 - Identificazione e valutazione del significato biochimico e fisio-patologico del metabolismo della fosfatidilcolina mediante MRS in modelli sperimentali di carcinoma della mammella, dell'ovaio e in gliomi.
 - Identificazione e valutazione del ruolo del ciclo della fosfatidilcolina in cellule progenitrici (cellule staminali tumorali) del carcinoma della cervice uterina per lo sviluppo di nuovi approcci diagnostici e terapeutici.
 - Studi MRS delle alterazioni biochimiche in campioni biotici umani al fine di valutare la stabilità metabolica in differenti procedure di conservazione.
 - Identificare il ruolo dell'enzima fosfolipasi C specifica per fosfatidilcolina nelle vie di trasduzione del segnale recettoriale in cellule tumorali.
 - Caratterizzazione del ruolo degli esosomi delle NK umane (NKEXO) come strumento terapeutico acellulare contro lo sviluppo della patologia tumorale e nuovo fattore prognostico.
 - Identificazione delle alterazioni metaboliche indotte dalla over-espressione dell'oncogene HER2 e della sua variante delta16 in campioni clinici e in modelli sperimentali di carcinoma della mammella.
 - Identificazione e valutazione del significato biochimico e fisio-patologico del metabolismo della fosfatidilcolina mediante MRS in cellule e su modelli *in vivo* di tumori umani xenotrapiantati in topi immunodeficienti trattati con inibitori di fosfolipasi C specifiche per fosfatidilcolina.
 - Studi preclinici sull'effetto di trattamenti (singoli e combinati) sul pH extracellulare e intracellulare (con 31P MRS) sul metabolismo (con 1H MRS) e sulla morfologia (con MRI) di tumori mammari derivati dall'inoculo di cellule di tumore mammario caratterizzate da una variante nella espressione di HER2. (RF-2009-1532281: Role of delta16HER2 splice variant in tumor progression and in response to biodrugs targeting HER2 receptor).
 - Studi clinici in collaborazione con l'Università "Sapienza" di Roma) sulla identificazione di nuovi protocolli di diagnosi del carcinoma prostatico con tecniche MRI pesate in diffusione a 3 tesla.
- Malattie neurodegenerative e neurocomportamentali
 - Studi di identificazione di alterazioni spettrali in diverse aree cerebrali in un modello di Alzheimer transgenico per betaAPP^{Swe}, PS1M146V, tauP301L nel topo a diversi tempi durante lo sviluppo della malattia (6 e 12 mesi) e a seguito di un trattamento farmacologico con antinfiammatorio (palmitoylethanolamide) in collaborazione con l'Università "Sapienza" di Roma.
- Altre patologie
 - Studi metabolici mediante MRS *in vitro* delle alterazioni indotte da stress ossidativo in modelli tumorali e in cellule isolate da pazienti con sindrome da invecchiamento precoce.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Studi MRS delle alterazioni biochimiche in cellule intatte e in biopsie del colon di pazienti per monitorare alterazioni metaboliche associate con malattie infiammatorie croniche.
- Studi IH MRS *in vivo* dei profili spettrali di grasso sottocutaneo e perivescicale in topi C57/BL6 *wild type* e *knockout* per il recettore mineralocorticoide le cui mamme avevano ricevuto una dieta ad alto contenuto di grassi durante la gestazione, per studiare il ruolo di questo recettore nello sviluppo dell'obesità (PE-2011-02347070: *The Role of Mineralocorticoid Receptor (MR) hyperactivation in Obesity: Effects of MR blockade in human and animal models of overfeeding*) in collaborazione con IRCCS San Raffaele di Roma.

Attività istituzionali e di controllo

- DL.vo 4 marzo 2014, n. 26 “Attuazione della Direttiva 2010/63/UE sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici” - Richiesta di valutazione tecnico-scientifica ai sensi dell'art. 31 comma 3 e art. 33 comma 2.
- Pareri per l'autorizzazione all'installazione e all'uso diagnostico di apparecchiature di risonanza magnetica con valore di campo statico di induzione magnetica parti a 3 tesla.

Attività di formazione

- Attività di tutoraggio per l'espletamento di tesi sperimentali
- Svolgimento di una borsa di studio nell'ambito del Progetto *Train Incoming Fellowship*.

Altre attività

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

Reparto Malattie infiammatorie e demielinizzanti del sistema nervoso

L'attività dell'anno 2015 ha riguardato:

Missione

Attività di ricerca volta a:

- comprendere i meccanismi eziologici e patogenetici della sclerosi multipla, di una rara forma di leucoencefalopatia a esordio infantile (leucoencefalopatia megalencefalica con cisti sottocorticali) e dei disturbi dello spettro autistico associati a epilessia;
- identificare biomarcatori diagnostici e prognostici e nuove strategie terapeutiche per queste patologie sulla base delle conoscenze acquisite al punto 1.

Attività di ricerca

- Eziologia e immunopatogenesi della sclerosi multipla.
- Biomarcatori nella sclerosi multipla.
- Processi neurodegenerativi nella sclerosi multipla con particolare riguardo alla genesi del danno corticale.
- Identificazione di marcatori di cellule dell'immunità innata con fenotipo neuroprotettivo/anti-infiammatorio durante i processi di demielinizzazione e rimielinizzazione.
- Patogenesi molecolare della leucoencefalopatia megalencefalica con cisti subcorticali e identificazione di bersagli terapeutici.
- Studio dei meccanismi molecolari alla base dei disturbi dello spettro autistico associati a epilessia.

Attività istituzionali e di controllo

Rapporti ISTISAN 16/17

- DL.vo 4 marzo 2014, n. 26 “Attuazione della Direttiva 2010/63/UE sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici” - Richiesta di valutazione tecnico-scientifica ai sensi dell’art. 31 comma 3 e art. 33 comma 2.

Reparto Metabolismo ed endocrinologia molecolare e cellulare

L’attività dell’anno 2015 ha riguardato:

Missione

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

Attività di ricerca

- Individuazione dei fattori di rischio dell’ipotiroidismo congenito

È continuato lo studio multicentrico su coppie di gemelli discordanti alla nascita per Ipotiroidismo Congenito (IC). Lo studio è finalizzato alla identificazione del rischio di IC nel co-gemello risultato negativo allo screening neonatale per l’IC eseguito per legge in 3^a-5^a giornata di vita. I risultati finora ottenuti, e derivanti dal reclutamento di 38 coppie e 4 triplete discordanti per la patologia allo screening, hanno evidenziato una probabilità di positività al re-screening (procedura che viene eseguita a 2-4 settimane di vita nei neonati a rischio in base alle nuove linee guida internazionali) pari al 19,6% nel co-gemello risultato negativo al primo screening, senza differenze significative tra gemelli MZ e DZ. Similmente, è stata stimata una probabilità del 20.5% di sviluppare un’ipofunzione tiroidea durante lo sviluppo (range follow-up: 3-21 anni) nel co-gemello negativo sia allo screening che al re-screening. In questo caso, però, la probabilità era significativamente più elevata nei gemelli MZ (46%). Questi dati, seppur preliminari, sono rilevanti dal punto di vista della salute pubblica perché suggeriscono l’importanza del re-screening entro il primo mese di vita, e del follow-up a lungo termine in tutti i componenti di coppie o triplete discordanti alla nascita per l’IC. È attualmente in corso la genotipizzazione dei probandi e dei co-gemelli reclutati.

- Valutazione degli effetti sulla funzione tiroidea dell’esposizione a sostanze chimiche di sintesi

È proseguita l’attività di ricerca finalizzata a valutare gli effetti sulla salute dell’esposizione ad una miscela di pesticidi. In particolare, è continuato lo studio finalizzato alla valutazione degli effetti dell’esposizione professionale e ambientale a miscele di etilenbisditiocarbamati e organofosforici, pesticidi diffusamente utilizzati in agricoltura e con riconosciuta azione tireostatica. Lo studio è stato condotto su soggetti professionalmente esposti, sui loro familiari conviventi e su un campione rappresentativo della popolazione generale tutti residenti nel Comune di Maddaloni (CE), area caratterizzata da intensa attività agricola. I risultati finora ottenuti hanno messo in evidenza una maggiore esposizione ad etilenbisditiocarbamati sia negli agricoltori che nei familiari conviventi rispetto ai controlli, suggerendo che per i familiari la condivisione dell’ambiente abitativo con gli agricoltori possa essere essa stessa una fonte di esposizione. Nel gruppo di agricoltori si è osservata, inoltre, una correlazione positiva tra età all’inizio dell’attività agricola ed età alla diagnosi di patologia tiroidea, ovvero una diagnosi tanto più precoce quanto più precoce è l’inizio dell’attività agricola. Per ciò che

Rapporti ISTISAN 16/17

riguarda più strettamente la salute riproduttiva femminile, è emerso che il lavoro agricolo si associa ad un rischio aumentato (OR=1,7) di abortività e ad una riduzione significativa della lunghezza della vita riproduttiva rispetto alle donne di controllo. Infine, le figlie di agricoltori mostravano un'età al menarca significativamente più avanzata rispetto ai controlli. Questi risultati offrono un contributo alla definizione del reale impatto sulla salute dell'esposizione cronica a bassa dosi ad una miscela di interferenti tiroidei, e alla identificazione di strategie preventive in grado di ridurre i rischi per la salute.

Studio dei meccanismi patogenetici della retinopatia diabetica (RD)

È proseguito lo studio delle alterazioni funzionali e strutturali precoci della retina in corso di malattia diabetica, con particolare riferimento alla disfunzione della componente neurogliale retinica, e all'individuazione di nuovi marcatori di controllo metabolico e di progressione delle complicanze attraverso l'impiego di modelli sperimentali *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*. Lo studio della disfunzione neurogliale retinica si basa sulle recenti evidenze sperimentali che evidenziano un danno precoce di questo comparto retinico che potrebbe essere indipendente dal danno vascolare. In questo ambito, rientra lo studio sui farmaci intravitreali anti-VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), utilizzati nel trattamento della fase vascolare della RD, in quanto questa citochina, oltre ad avere attività proangiogenica, ha ruolo anche nella sopravvivenza e nel differenziamento neuronale. Sono stati effettuati studi *in vitro* su colture retiniche primarie, che hanno dimostrato che farmaci anti-VEGF modulano l'omeostasi della glia di Müller attivandola e incrementando i livelli dei marcatori funzionali. L'induzione di questo fenotipo suggerisce che l'attivazione gliale indotta dai farmaci anti-VEGF potrebbe avere un effetto protettivo rappresentando, quindi, un possibile meccanismo in grado di contribuire agli effetti terapeutici di tali farmaci.

Nell'ambito dello studio di biomarcatori delle complicanze del diabete, è stata messa a punto una metodica per la misurazione dei livelli di AGE (*Advanced Glycation End-Products*) fluorescenti come *marker* sierico del controllo metabolico e delle complicanze, che sia trasferibile nella pratica clinica. La prima fase ha riguardato lo studio di prodotti di glicosilazione *in vitro*, con lo scopo di fornire uno standard di riferimento, e ha evidenziato che i livelli di AGE fluorescenti sono proporzionali alla concentrazione e al tempo di esposizione delle proteine al glucosio, evidenziando la linearità della misurazione. Gli studi *in vivo*, condotti in ratti resi sperimentalmente diabetici, hanno mostrato un incremento dei livelli di AGE fluorescenti sierici e tissutali in relazione all'età e al diabete. Dati preliminari sull'uomo confermano un aumento dei livelli di AGE fluorescenti sierici nei pazienti diabetici rispetto ai soggetti sani, in relazione al controllo metabolico e alla presenza di retinopatia proliferante.

Attività istituzionali e di controllo

Le attività istituzionali e di controllo svolte nell'anno 2015 hanno riguardato il coordinamento di 2 registri nazionali e di un osservatorio nazionale, nonché l'espressione di pareri riguardanti la sperimentazione di Fase I e l'ammissibilità della sperimentazione animale. In dettaglio:

- Coordinamento del Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti (RNIC)

È continuata l'attività di raccolta e analisi dei dati relativi ai bambini affetti da IC identificati mediante screening neonatale nel nostro Paese. Le analisi svolte nel corso dell'anno 2015 sono state essenzialmente rivolte all'aggiornamento dei dati del Registro che ha riguardato non solo la notifica dei nuovi casi (a fine 2015 erano stati reclutati circa 5800 bambini affetti), ma anche la segnalazione di forme transitorie accertate dopo rivalutazione della diagnosi a 3 anni di vita.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Coordinamento dell'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia (OSNAMI)
L'Osservatorio ha continuato la sua attività di monitoraggio dello stato nutrizionale iodico della popolazione dopo l'approvazione della legge n.55/2005 che ha di fatto introdotto il programma di iodoprofilassi su base volontaria nel nostro Paese. In particolare, è stata avviata una collaborazione con la Direzione Generale della Nutrizione del Ministero finalizzata a supportare le Regioni nell'adempimento al Piano Nazionale Prevenzione 2014-2018 (punto 2.10 Riduzione dei disordini da carenza iodica), e a verificare il permanere della condizione di iodosufficienza nella popolazione scolare della Liguria, Toscana e Sicilia, così come indicato da dati preliminari ottenuti in aree regionali molto ristrette.
- Coordinamento del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC)
Il RNAOC ha proseguito l'attività di farmacovigilanza relativa al trattamento con Ormone della Crescita, basata sul registro informatizzato delle prescrizioni di ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH), derivato dall'applicativo web per le segnalazioni di terapia cui hanno accesso i centri accreditati dalle Regioni e le autorità competenti che, nel 2015, sono stati costantemente aggiornati sulla base delle disposizioni regionali. Il database è stato integrato con i registri locali di 5 regioni che non aderiscono alla piattaforma web ma inviano annualmente i propri dati.
- Partecipazione al consorzio europeo di ricerca *European Clinical Research Infrastructures Network- European Research Infrastructures Consortium* (ECRIN-ERIC)
La partecipazione dell'Italia al secondo anno di attività di ECRIN-ERIC si è sviluppata attraverso la presenza italiana negli organi di governance del consorzio europeo, come il Network Committee, sia con la partecipazione a meeting e incontri. Inoltre è proseguita la partecipazione al progetto europeo FP7 *ECRIN Integrating Activity* (ECRIN-IA), attraverso le TC del *Network Committee* dei Paesi coinvolti nel progetto. Il coordinamento della rete nazionale di servizi per la sperimentazione clinica (ItaCRIN), che supporterà la partecipazione italiana a ECRIN-ERIC, ha iniziato le attività per la sua costituzione, attraverso l'identificazione di CRC e CTU presenti sul territorio nazionale e la preparazione di accordi dedicati. È stato realizzato il sito web della rete www.iss.it/itacrin/ e il questionario online volto a consentire la raccolta delle informazioni sulle CTU identificate.
- Collaborazione nella *European Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle* (JA-CHRODIS). Il Reparto collabora nell'ambito del WP7 della JA-CHRODIS, che ha l'obiettivo di promuovere e facilitare un processo di scambio e trasferimento di buone pratiche tra i Paesi per un'azione efficace contro le malattie croniche, con un focus specifico sulla promozione della salute e la prevenzione delle malattie croniche, sulla co-morbosità e il diabete. L'attività svolta fino ad oggi ha previsto una mappatura delle pratiche in materia di prevenzione e cura del diabete, definizione di liste preliminari dei criteri di qualità per le buone pratiche sulla prevenzione, gestione, promozione della salute, educazione e formazione.
- Espressione di pareri riguardanti la sperimentazione di Fase I e l'ammissibilità della sperimentazione animale. Nel corso dell'anno 2015 sono stati espressi, dai ricercatori del Reparto, 3 pareri riguardanti la sperimentazione clinica di Fase I e 43 pareri per l'autorizzazione dei progetti che prevedono l'uso degli animali a fini scientifici.
- Partecipazione come esperti a commissioni nazionali. I ricercatori del Reparto, sulla base della loro esperienza in ambito endocrino-metabolico, hanno partecipato i qualità di esperto a 4 commissioni nazionali.

Rapporti ISTISAN 16/17

Reparto Neurobiologia molecolare

L'attività dell'anno 2015 ha riguardato:

Missione

- Studio dei meccanismi molecolari e cellulari alla base di patologie neurodegenerative, quali le malattie da protein misfolding, le patologie caratterizzate da deficit cognitivi e le patologie della retina. Particolare attenzione sarà dedicata a:
 - le alterazioni dei meccanismi di riparazione del DNA;
 - le alterazioni dei fenomeni di plasticità sinaptica;
 - le interazioni proteina-proteina e proteine-acidi nucleici alla base dei meccanismi di sviluppo e differenziamento neuronale;
 - i meccanismi di signaling indotti da eccitossicità e da stress ossidativo;
 - il danno neurogliale indotto dall'iperglicemia.
- Ricerca di fattori in grado di controllare gli eventi di sopravvivenza, differenziamento e proliferazione di cellule staminali neurali e tumorali.
- Identificazione di approcci terapeutici innovativi basati su strategie rigenerative e neuroprotettive in modelli preclinici di patologie di interesse per l'SSN.

Attività di ricerca

- Definizione del ruolo del miR-34a nel sistema nervoso centrale adulto. Sono stati effettuati esperimenti di elettrofisiologia (studio di *Long Term Potentiation*, LTP) su animali di controllo sovraesprimenti il miR-34a. I risultati dimostrano che i valori di LTP, paradigma elettrofisiologico dei processi di apprendimento e di memoria, sono aumentati in seguito alla sovraespressione di miR-34a mediata da virus adenoassociati ricombinanti (rAAV) *in vivo*. Tali esperimenti indicano la variazione dell'espressione del miR-34a, come strategia terapeutica per contrastare i deficit cognitivi associati all'invecchiamento e alle patologie neurodegenerative.
- Sviluppo di strategie immunoterapeutiche innovative specifiche per la malattia di Alzheimer (AD) basate sull'utilizzo di anticorpi intracellulari anti-A β 1-42 oligomerica. Sono stati valutati gli effetti neuroprotettivi degli anticorpi intracellulari trattando colture primarie neuronali, precedentemente infettate con rAAV esprimenti gli anticorpi anti-A β 1-42, con preparazioni oligomeriche del peptide A β 1-42 e analizzando i livelli di morte cellulare e citotossicità. Gli effetti sinaptoprotettivi sono stati valutati analizzando i livelli di specifici marcatori pre- e post-sinaptici con anticorpi specifici.
- Identificazione del ruolo della DNA-PK, chinasi determinante nella riparazione delle rotture del DNA a doppio filamento (DSBs), nella plasticità sinaptica. Abbiamo analizzato gli effetti dell'assenza della DNA-PKcs sull'induzione e mantenimento della LTP attraverso studi elettrofisiologici in topi DNA-PKcs *-/-*. I risultati ottenuti dimostrano che i topi KO presentano una riduzione di circa il 40% nei valori di PTP (post tetanic potentiation) e LTP. Poiché è stato recentemente dimostrato che l'attività neuronale determina la formazione di DSBs che permettono a loro volta l'espressione di *Early Responsive Genes* (ERGs, *Fos* and *Egr1*), abbiamo studiato l'effetto dell'assenza della DNA-PKcs sull'espressione di tali geni in neuroni corticali. I risultati indicano che la mancata riparazione dei DSBs influenza la cinetica di espressione degli ERGs, geni fondamentali nel controllo dei meccanismi alla base della memoria.
- Studio delle alterazioni neurogliali della retina in modelli sperimentali di retinopatia diabetica.
Nel modello *in vivo* (ratti resi diabetici con un trattamento con streptozotocina) abbiamo visto un'attivazione delle cellule gliali, in particolare, una aumentata fosforilazione di

Rapporti ISTISAN 16/17

- ERK1/2 e un incremento di proteine come nestina e doublecortin ritenute marker di progenitori neuronali.
- Effetti di farmaci antagonizzanti il VEGF sull'omeostasi del comparto neurogliale retinico.
Studi sugli effetti delle molecole anti-VEGF (ranibizumab e aflibercept) nella glia di Müller delle colture primarie di ratto hanno evidenziato un'attivazione gliale e un aumento della fosforilazione di ERK 1/2. Inoltre, alterazioni della regolazione di AQP4 e del canale del potassio Kir4.1 suggeriscono un'influenza di questi fattori sull'omeostasi delle cellule di Müller.
 - Studio degli effetti della curcumina sul recettore per il glutammato di tipo NMDA in colture primarie di retina.
Nelle colture primarie di retina di ratto, abbiamo dimostrato che l'aumento dell'espressione della subunità NR2A del recettore per il glutammato di tipo NMDA, indotto dalla curcumina, è dovuto alla fosforilazione di CaMKII.
 - Ruolo dell'ipossia e di miR-143 nella regolazione del complesso associato alla distrofina (DPC) e del complesso REST-CoREST: implicazioni nel differenziamento neuronale e nel deficit cognitivo associato alla distrofia muscolare di Duchenne (DMD).
 - Studio del ruolo fisiologico e patologico di MLC1, una proteina associata al DPC e coinvolta nella patogenesi della Leucoencefalopatia Megalencefalica con cisti subcorticali (MLC).
 - Identificazione, mediante analisi di spettrometria di massa (MS/MS), dei siti fosforilati da CaMKII nell'MLC1 e sugli effetti di MLC1 sul controllo della proliferazione astrocitaria e sulla modulazione del *pathway* EGFR/ERK/ PLC γ 1.
 - Studio del ruolo fisiologico e patologico della disbindina, una proteina partner della distrobrevina e fattore di suscettibilità alla schizofrenia.
 - Caratterizzazione dei segnali cellulari mediati da stress ossidativo nei motoneuroni e nella corteccia cerebrale prelevati da un modello murino di SLA (G93A). In questo modello si è dimostrato che la fosfatasi STEP è inibita. È in corso di studio il ruolo di STEP e dei suoi substrati, in particolare GluN2B, nel danno eccitotossico.
È proseguito lo studio sul ruolo svolto dalla fosfatasi STEP nella modulazione della trasmissione sinaptica indotta da cocaina nello striato e mediata dal recettore purinico A2A. Le attività di STEP e dei suoi substrati sono state analizzate utilizzando fettine di striato e ippocampi ottenuti da topi sovraespressanti il recettore A2A.
 - Studio degli effetti farmacologici della stimolazione del recettore 7 della serotonina in un modello animale di sindrome di RETT. Abbiamo dimostrato la potenzialità terapeutica di un agonista del recettore della serotonina 5-HT γ 7 nel trattamento della RETT.

Attività istituzionali e di controllo

- Commissione per la Valutazione dell'Ammissibilità alla Sperimentazione Clinica di Fase I.
- DL.vo 4 marzo 2014, n. 26 "Attuazione della Direttiva 2010/63/UE sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici" - Richiesta di valutazione tecnico-scientifica ai sensi dell'art. 31 comma 3 e art. 33 comma 2.

Reparto Neurologia sperimentale

L'attività dell'anno 2015 ha riguardato:

Missione

- Sviluppare e promuovere la ricerca sui meccanismi molecolari alla base delle patologie acute e croniche del sistema nervoso centrale, con particolare interesse per il ruolo delle

Rapporti ISTISAN 16/17

cellule gliali e dell'infiammazione nei processi di neurodegenerazione e demielinizzazione per lo sviluppo, a livello pre-clinico, di strategie neuroprotettive e rigenerative.

Attività di ricerca

- Analisi dell'espressione e modulazione della proteina mitocondriale UCP-2 in differenti fenotipi microgliali e suo ruolo nella regolazione della risposta infiammatoria;
- caratterizzazione delle funzioni microgliali in paradigmi sperimentali di patologie acute o croniche e analisi dei meccanismi di "memoria" molecolare a stimoli infiammatori successivi;
- analisi di parametri infiammatori e di stress ossidativo in un modello murino di spettro autistico.
- caratterizzazione del ruolo del recettore nucleare PPAR- γ nel differenziamento degli oligodendrociti e nel processo di mielinizzazione e difesa da danno di tipo infiammatorio e mitocondriale;
- identificazione e caratterizzazione di sostanze naturali (nutraceutici) come agonisti del recettore nucleare PPAR- γ ;
- caratterizzazione dei recettori per l'adenosina A2a come target farmacologico per promuovere la mielinizzazione in modelli cellulari della sindrome metabolica Niemann Pick C;
- analisi del ruolo della proteina MLC1 nel controllo dell'espressione e della funzionalità del recettore per il fattore di crescita EGF in modelli cellulari di leucoencefalopatia megalencefalica con cisti subcorticali;
- caratterizzazione del deficit mitocondriale in modelli cellulari di malattie caratterizzate da deficit nei meccanismi di riparazione del DNA quali Xeroderma pigmentoso e sindrome di Cockayne.

Attività istituzionali e di controllo

- Direzione Tecnico Scientifica (Rete IRCCS/DI per L'Europa).
- DL.vo 4 marzo 2014, n. 26 "Attuazione della Direttiva 2010/63/UE sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici" - Richiesta di valutazione tecnico-scientifica ai sensi dell'art. 31 comma 3 e art. 33 comma 2.

Attività di formazione

- Attività didattiche nell'ambito di corsi universitari e corsi di dottorato di ricerca.
- Attività di tutoraggio per l'espletamento di tesi sperimentali.

Convenzioni

- Aeronautica Militare - Agenzia Spaziale Italiana.

Reparto Neuroscienze comportamentali

L'attività dell'anno 2015 ha riguardato:

Missione

Il Reparto studia le basi fisiopatologiche dei disturbi neuropsichiatrici, anche in interazione con patologie neuroendocrine, metaboliche e immunitarie, in una prospettiva longitudinale, dall'età infantile alla senescenza. Vengono sviluppate metodiche innovative per la fenotipizzazione di modelli animali di patologie del comportamento e la gestione di dati di coorti cliniche in un'ottica traslazionale. L'attività di ricerca è anche incentrata sulla sperimentazione di prodotti ad azione farmacologica e terapie comportamentali innovative per il contrasto o la riabilitazione da patologie neurocomportamentali, anche al fine di sviluppare strategie di medicina personalizzata.

Rapporti ISTISAN 16/17

Il Reparto è anche coinvolto in attività mirate a migliorare le condizioni di benessere psicofisico in animali da esperimento (roditori, primati, pesci) e in specie d'affezione e da reddito. Viene, inoltre, svolta attività di formulazione di pareri formali e informali a livello intramurale, ministeriale, nazionale, sovranazionale (WHO, OECD, ecc.), anche in relazione al benessere degli animali impiegati nella sperimentazione e in attività potenzialmente terapeutiche o ludico/ricreative.

Svolge attività di formazione nel settore della fisiopatologia del comportamento, delle neuroscienze comportamentali e nella comunicazione diretta agli operatori sanitari in ambito di bioetica e rapporto medico-paziente, promozione della salute mentale e delle *life skills*, contenzione psichiatrica, cure palliative pediatriche e Interventi Assistiti con gli Animali (IAA).

Attività di ricerca

- Studio delle conseguenze di lungo termine dell'esposizione a stress fisico (per esempio obesità) o psicofisico, durante le prime fasi dello sviluppo dell'organismo sull'invecchiamento cerebrale e sullo sviluppo di malattie psichiatriche, neuro-degenerative e metaboliche in modelli animali e coorti cliniche. Individuazione di indici neurobiologici (NGF, BDNF) e fattori epigenetici predittivi di vulnerabilità alla psicopatologia.
- Effetti di esposizione ad ambienti estremi (es. confinamento e isolamento socio-sensoriale protratto; regioni polari e ambiente spaziale) sul sistema nervoso e sul comportamento.
- Interazioni tra funzionalità cerebrale, storia individuale e stile di vita quali determinanti della vulnerabilità per patologie psichiatriche, metaboliche e/o della progressione tumorale, in modelli animali e in campioni da coorti cliniche.
- Studio di fattori di rischio o di protezione in età adolescenziale per comportamenti impulsivi, gioco d'azzardo patologico, e vulnerabilità all'offerta di sostanze d'abuso.
- Valutazione del ruolo di fattori ambientali avversi quali contaminanti, farmaci, diete e stati infettivi/infiammatori in gravidanza, e dell'interazione tra di essi e con geni candidati mediante utilizzo di modelli ittologici e murini anche transgenici.
- Studio dei fattori genetici/epigenetici alla base di sindromi del neurosviluppo incluse ADHD, Tourette, disturbo della condotta, sindrome di Rett e sindromi dello spettro autistico e schizofrenia: modellizzazione dei sintomi e sviluppo di terapie.
- Studi multicentrici per l'applicazione della riabilitazione equestre nella schizofrenia in fase di esordio e nelle sindromi dello spettro autistico.
- Studio di fattori alla base del benessere animale. Analisi dei fattori culturali che influenzano l'utilizzo degli animali in diversi Paesi europei per una maggiore armonizzazione della ricerca sulla salute in Europa.

Attività istituzionale e di controllo

- Espressione di pareri in merito alle richieste di autorizzazione in deroga, secondo il DL.vo 11/1992. Valutazione tecnico-scientifica finalizzata al rilascio dell'autorizzazione alla sperimentazione animale di proposte di progetti di ricerca, ai sensi dell'art. 31, comma 4 del DL.vo 26/2014 per conto del Ministero della Salute.
- Espressione di pareri in risposta a interrogazioni parlamentari.
- Sviluppo di Linee guida per la diffusione di informazioni sui corretti stili di vita, la contenzione psichiatrica, le cure palliative pediatriche e sugli IAA.
- Progettazione, sviluppo e aggiornamento del sito istituzionale NeCo (<http://www.iss.it/neco/>), dedicato alla divulgazione tramite l'utilizzo di strumenti informatici-multimediali delle attività scientifiche, istituzionali e formative.

Formazione

- Organizzazione di corsi specificamente indirizzati alla formazione degli operatori dell'SSN in linea con le priorità del Piano Sanitario Nazionale, anche in relazione a una

Rapporti ISTISAN 16/17

corretta modalità di trasmissione delle informazioni medico-paziente e promozione della salute attraverso l'implementazione delle *Life Skills*.

- Attività di formazione a livello universitario, anche in collaborazione con scuole di dottorato nazionali e internazionali, inclusi stage di ricerca di studenti Erasmus presso il Reparto.
- Collaborazioni attive con scuole del territorio nazionale finalizzate alla diffusione della cultura scientifica e all'indirizzo professionale.
- Formazione degli operatori dell'SSN impegnati nelle cure palliative in hospice, in ospedale e a domicilio

Convenzioni

- IZS delle Venezie (Centro di Referenza Nazionale per le Attività Assistite dagli Animali).
- IRCCS San Raffaele Pisana, Centro di Riabilitazione "Villa Buon Respiro" di Viterbo e Università Telematica San Raffaele.
- Azienda per i Servizi Sanitari n. 6 "Friuli Occidentale", "Validazione di attività innovative in ambito agricolo finalizzate all'inserimento sociale, riabilitativo o lavorativo di persone diversamente abili".
- Accordo di collaborazione "La presa in carico dei bambini con diagnosi di Spettro Autistico, costruzione di una rete: sanità, scuola e famiglia". Enti collaboranti: ASL di Latina, Università "Sapienza" Polo Pontino e Associazione "Frammenti".

Altre attività

- Realizzazione di un rapporto tecnico-divulgativo sulle cure palliative pediatriche in collaborazione con Ministero della Salute.
 - Realizzazione di un rapporto sullo stress da lavoro correlato in collaborazione con Università di Alghero e Sassari.
- Realizzazione di un rapporto sulla valutazione della comunicazione in ambito SLA in collaborazione con CNESPS, Reparto Malattie RARE, ASL, Strutture Ospedaliere Nazionali e Associazioni di categoria.

Reparto Neurotossicologia e neuroendocrinologia

L'attività dell'anno 2015 ha riguardato:

Missione

- Validazione e studio di modelli sperimentali di disturbi del neurosviluppo umano: ruolo dei fattori ambientali, vulnerabilità genetica, e loro interazione nella eziologia di tali condizioni.
- Studi epidemiologici e clinici sui disturbi neuro comportamentali in età evolutiva.
- Sviluppo e applicazione di metodi di analisi statistica complessi per variabili di tipo comportamentale, sia in modelli animali sia nella sperimentazione clinica.

Attività di ricerca

- Neurotossicologia: effetti avversi sullo sviluppo neurocomportamentale e sulla vulnerabilità ad alterazioni neuroendocrine dell'esposizione fetale e perinatale a pesticidi organo fosforici e agenti antiepilettici.
- Studi epidemiologici: studio di coorti europee madre/bambino ed effetti di fattori ambientali (contaminanti, fattori nutrizionali, stress materno) sulla maturazione neuropsicologica; caratterizzazione dell'esposoma.
- Modelli murini di disturbi del neuro sviluppo umano: studio di ceppi murini transgenici portatori di mutazioni in geni candidati per i disturbi dello spettro autistico e della sindrome di Rett; analisi di condizioni perinatali associate ad aumentato rischio di

Rapporti ISTISAN 16/17

disturbi del neurosviluppo (es. attivazione immunitaria materna); identificazione di marcatori precoci e loro validazione da utilizzare per la valutazione a livello preclinico dell'efficacia di trattamenti protettivi e riabilitativi.

- Epidemiologia e clinica: studi di carattere epidemiologico e clinico su disturbi neurocomportamentali in età evolutiva (disturbi dello spettro autistico, ADHD, sindrome di Tourette e disturbi ticcosi); indagine sui servizi per l'autismo in Italia in collaborazione con il Ministero della Salute.

Attività istituzionali e di controllo

- Autorizzazioni in deroga per l'uso di modelli animali per la sperimentazione su richiesta del Ministero della Salute.
- Pareri su mozioni e interrogazioni parlamentari sui temi dell'autismo su richiesta del Ministero della Salute.
- Gestione del sito istituzionale sui disturbi dello spettro autistico.
- Partecipazione al Tavolo Tecnico del MIUR – Progetto Sportello Autismo.

Formazione

- Corso di formazione per il riconoscimento precoce dei disturbi dello spettro autistico indirizzato ai pediatri.
- Corso di formazione per il riconoscimento precoce dei disturbi dello spettro autistico indirizzato ai funzionari e operatori degli asili nido.
- Diffusione della conoscenza scientifica in corsi e convegni.

Convenzioni

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

Altre attività

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

Reparto Terapia genica e cellulare

L'attività dell'anno 2015 ha riguardato:

Missione

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

Attività di ricerca

- Identificazione del ruolo dei glucocorticoidi in mielodisplasie. Si è utilizzata una tecnica di coltura cellulare che permette di analizzare il ruolo degli ormoni steroidei nel controllo della proliferazione e differenziazione. I risultati delle analisi genomiche e proteomiche ha permesso di individuare alterazioni nella regolazione in pazienti con BDA e Policitemia vera.
- Regolazione della proliferazione cellulare in cellule umane primarie identificando varianti geniche associate ad alto rischio di sviluppo di leucemie e mielodisplasie. Utilizzando forme sintetiche del GH, è stato possibile identificare oltre ai recettori nucleari anche un nuovo *pathway* basato sulla coniugazione con recettori di membrana presente negli eritroblasti umani da soggetti normali.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Studio del ciclo cellulare e senescenza, caratterizzazione immunofenotipica e capacità di differenziamento. La senescenza in coltura delle cellule mesenchimali viene considerata come un rischio in quanto di difficile separazione da trasformazioni pre-cancerose. Cellule Staminali Mesenchimali umane ottenute da tessuto adiposo e midollare di donatori normali, rispondono alla presenza di Siero Fetale Bovino (FBS) piuttosto che di Lisato Piastrinico umano (PL), in modo radicalmente diverso, sia sotto l'aspetto proliferativo che morfologico che fenotipico (cambiamento dei markers di superficie). L'effetto sulla comparsa di cellule senescenti indica che queste derivano da condizioni sub-ottimali di coltura *in vitro* piuttosto che da fenomeni di trasformazione cancerosa.
- Studio dei meccanismi di controllo della cellula staminale utilizzando cellule primarie della serie eritroide come modello sperimentale.
- Analisi dei meccanismi di trasformazione tumorale *in vitro* utilizzando come modello cellule mesenchimali umane primarie.
- Studio degli effetti della proteina Nef di HIV-1 sulla regolazione delle attività funzionali in macrofagi umani.
- Stesura di progetti di ricerca per il programma H2020.
- Attività di laboratorio inerenti l'uso del cell sorter (FACSARIA BD) e di due citofluorimetri, uno obsoleto ma funzionante (FacScan BD) e uno di ultima generazione (Gallios BC). Quest'ultimo strumento (Gallios) rientra in un progetto di condivisione di piattaforme tecnologiche avanzate e innovative per la realizzazione di una struttura comune interdipartimentale con la creazione di un servizio centralizzato di citometria ad alta specializzazione (*Cytometric Core Facility*).

Attività istituzionali e di controllo

- Pareri per l'autorizzazione nazionale alle sperimentazioni cliniche di prodotti medicinali per terapie avanzate.
- Pareri per l'autorizzazione europea al commercio di prodotti medicinali per terapie avanzate.
- Pareri per il CAT (EMA, Londra) su aspetti di Terapia Genica (es. linee guida).
- Procedure europee di VHP (*Voluntary Harmonisation Procedures*) sulle terapie cellulari.
- Consulenza sugli aspetti regolatori dello sviluppo di prodotti medicinali per terapie avanzate.
- Attività di consulenza per ricercatori degli IRCSS nei modi di sviluppo dei PMTA sia come parte delle attività della commissione per l'autorizzazione alle sperimentazioni cliniche di Fase I sia direttamente agli sperimentatori che ne fanno richiesta.
- Ispezioni per l'autorizzazione di impianti di produzione in GMP.
- Ispezioni GLP/BPL a laboratori di ricerca preclinica.
- Partecipazione alle infrastrutture di ricerca europee (ECRIN, EATRIS e BBMRI).
- Coordinamento della rete italiana IATRIS.
- Relazioni internazionali con l'infrastruttura europea EATRIS.
- Partecipazioni a commissioni AIFA per l'autorizzazione al commercio di farmaci.
- Gruppo di lavoro sui prodotti cellulari della Farmacopea Europea (EDQM).
- Gruppo di lavoro sulla terapia genica della Farmacopea Europea (EDQM).
- DL.vo 4 marzo 2014, n. 26 "Attuazione della Direttiva 2010/63/UE sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici" - Richiesta di valutazione tecnico-scientifica ai sensi dell'art. 31 comma 3 e art. 33 comma 2.

Convenzioni

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

Rapporti ISTISAN 16/17

Altre attività

- Esperimento pilota di condivisione interdipartimentale di citofluorimetri e cell sorter. Coordinamento delle attività di laboratorio collegate all'uso di un cell sorter (FACSAria, *BectonDickinson*, BD) e di due citofluorimetri, un FACScan BD e uno di ultima generazione (*Gallios*, *BeckmanCoulter*) di nuova acquisizione, ospitati nel Reparto Terapia Genica e Cellulare. Quest'ultimo strumento (*Gallios*) rientra in un progetto di condivisione di piattaforme tecnologiche avanzate e innovative per la realizzazione di una struttura comune interdipartimentale con la creazione di un servizio centralizzato di citometria ad alta specializzazione (*Cytometric Core Facility*). Gli altri due strumenti rientrano anch'essi in una politica di Reparto di gestione delle risorse tecnologiche indirizzata verso una diffusa condivisione delle risorse disponibili. L'esperienza pilota della *Cytometric Core Facility* ha di fatto permesso una condivisione delle strumentazioni, ma soprattutto messo a disposizione personale tecnico altamente qualificato e dedicato ad assicurare un assiduo controllo delle apparecchiature nonché assistenza al personale che ne ha fatto richiesta, ottimizzandone il lavoro. Interazione con il personale della *Beckman Coulter* nell'organizzazione di corsi di formazione per operatori tecnico-scientifici afferenti a più Dipartimenti dell'ISS; coordinamento di un sistema di organizzazione interdipartimentale tra i Dipartimenti di BCN, EOMM, Farmaco e MIPI per gli accessi alla struttura e il trasferimento delle informazioni ricevute dal SIDBAE per lavorare in remoto.

Rapporti ISTISAN 16/17

DIPARTIMENTO DI EMATOLOGIA, ONCOLOGIA E MEDICINA MOLECOLARE

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

Nel Dipartimento biologi e medici lavorano fianco a fianco per comprendere i processi che portano le cellule staminali a formare cellule mature specializzate, come quelle che formano il sangue, i muscoli e il sistema nervoso. Infatti la comprensione di questi processi potrà portare in futuro ad utilizzare le cellule staminali per riparare i tessuti danneggiati o per sostituire organi colpiti da malattie. Nel campo delle cellule staminali una particolare area di punta della ricerca è rappresentata dallo studio delle cellule staminali neoplastiche, considerate come responsabili rilevanti dello sviluppo dei tumori e della resistenza alle terapie antineoplastiche. Le ricerche in atto includono anche studi di validazione di biomarcatori predittivi di risposta, consistenti nell'analisi della risposta alle *targeted therapies* in relazione al profilo molecolare dei tumori di origine, per individuare una relazione fra la responsabilità alla terapia e lo stato di attivazione di alcune molecole chiave, individuate come potenziali biomarcatori. Altri progetti di ricerca sono dedicati alla caratterizzazione delle proprietà funzionali degli esosomi rilasciati da cellule normali e tumorali e allo studio delle nefropatie e di malattie genetiche rare, quali le talassemie, le malattie lisosomiali e la sindrome di Noonan. Alcuni progetti sono finalizzati all'identificazione dei geni-malattia coinvolti in un ampio gruppo di malattie rare (displasie scheletriche, sindromi malformative e malattie neurodegenerative) utilizzando approcci genomici (sequenziamento dell'esoma e del trascrittoma).

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

Nel Dipartimento sono altresì presenti linee di ricerca riguardanti: i) l'immunoregolazione (con particolare riferimento al ruolo di citochine e chemochine nella risposta immune innata e acquisita); ii) l'immunologia dei tumori; iii) l'immunoterapia sperimentale e clinica.

Il Dipartimento è ulteriormente impegnato nello sviluppo di diverse tipologie di modelli murini rilevanti per studi di patogenesi e terapia delle malattie umane, con particolare riferimento ai tumori.

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

Il Dipartimento funge da centro di coordinamento di Programmi di ricerca nazionali e di collaborazione internazionale, quali il Programma Italia-USA sulla Oncoproteomica e da referente principale per l'istituto nella rete degli IRCCS oncologici di Alleanza contro il Cancro

Rapporti ISTISAN 16/17

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

Il Dipartimento fornisce pareri e consulenza, su richiesta del Presidente, del Ministero della Salute o delle strutture interne all'ISS stesso, su temi inerenti la missione del dipartimento stesso. Il Dipartimento partecipa infine ad una serie di valutazioni di grande importanza per la sicurezza dei cittadini. Tra queste, ricordiamo i controlli di stato e le verifiche di qualità sugli emoderivati, la valutazione delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con farmaci di nuova istituzione e il controllo delle nuove terapie nel settore emato-oncologico.

Resoconto attività 2015

Le attività del Dipartimento del 2015 hanno registrato uno sviluppo importante delle principali linee di ricerca e di coordinamento di progetti nazionali e internazionali già in atto e la continuazione del costante impegno di parte del personale in attività di controllo e istituzionali tipiche della missione del dipartimento stesso.

Aspetti rilevanti delle ricerche condotte nel 2015 hanno riguardato i seguenti temi: caratterizzazione di Cellule Staminali Tumorali (CST) in diversi modelli e individuazione di inibitori e anticorpi monoclonali diretti contro tali cellule, anche mediante analisi fosfoproteomica delle vie di trasduzione dei segnali; caratterizzazione delle Cellule Staminali Mesenchimali (CSM) presenti nell'intestino umano e dell'effetto positivo di CSM da cordone ombelicale nell'amplificazione dei progenitori ematopoietici *in vitro* e *in vivo*; studi riguardanti l'isolamento e l'amplificazione di cellule endoteliali da sangue di cordone ombelicale umano; studi di proteomica sui meccanismi di regolazione della crescita e diffusione metastatica del melanoma cutaneo; studi di correlazione malattia renale cronica/malattie cardiovascolari e sugli effetti di diverse tecniche emodialitiche sui livelli di vitamine antiossidanti; studi sui microRNA come potenziali marcatori diagnostici e bersagli terapeutici in tumori solidi (melanoma, glioblastoma e carcinoma del polmone e del colon) e come fattori chiave nel controllo dell'ematopoiesi e dell'eritropoiesi; messa a punto di metodologie per lo studio degli esosomi e del loro ruolo nei fenomeni di comunicazione intercellulare e quali potenziali marcatori diagnostici antitumorali; caratterizzazione del meccanismo d'azione di nuovi farmaci anti-tumorali; studi della relazione fra ematopoiesi e angiogenesi studiata in modelli sperimentali; identificazione di nuovi geni-malattia implicati nelle RASopatie e in altre malattie dello sviluppo e dei sottostanti meccanismi patogenetici; studi di oncogenomica diretti alla comprensione del significato biologico e della rilevanza clinica delle mutazioni somatiche di JAK3 nelle leucemie linfoblastiche acute e alla caratterizzazione dei profili mutazionali delle CST; studi rivolti alla comprensione dei meccanismi cellulari alla base dell'aumentata autofagia nella malattia di Gaucher; studi dei meccanismi molecolari e cellulari che regolano la risposta immunitaria e il ruolo di loro alterazioni nella patogenesi di alcune malattie infettive, neoplastiche, infiammatorie e autoimmuni; studi cellulari e molecolari su cellule dendritiche (DC) murine e umane finalizzate allo sviluppo di nuovi farmaci cellulari per l'immunoterapia

Rapporti ISTISAN 16/17

dei tumori; sviluppo di modelli murini di topi knock-out, transgenici e/o immunodeficienti per studi di patogenesi di alcune malattie umane e di terapie innovative contro i tumori; sviluppo di strategie terapeutiche di chemio-immunoterapia in modelli di tumori murini; generazione di anticorpi monoclonali contro antigeni tumorali per lo sviluppo di kit diagnostici nel carcinoma del colon-retto; studi sui meccanismi molecolari alla base del sinergismo tra chemioterapia e immunoterapia in modelli murini e in pazienti con neoplasie ematologiche; identificazione di nuovi biomarcatori immunologici e meccanismi molecolari immuno-mediati nella risposta ad agenti chemioterapici in modelli murini e nell'uomo.

A queste attività di ricerca, si sono aggiunte quelle tese all'attivazione di studi clinici, quali la preparazione di farmaci cellulari all'officina farmaceutica FaBioCell per trials di Fase I in: i) pazienti con linfomi indolenti trattati con cellule dendritiche autologhe (IFN-DC) e Rituximab; ii) pazienti con neoplasie ematologiche trattati con cellule NK autologhe. Nel 2015 sono stati ulteriormente monitorati i pazienti con melanoma reclutati nell'ambito di uno studio di Fase II per la valutazione dell'efficacia di un vaccino peptidico contro antigeni di melanoma in associazione a dacarbazina.

Il Dipartimento ha svolto un'importante attività di supporto tecnico-scientifico al Ministero della Salute per la gestione del progetto ERA-net TRANSCAN-2 ed ha partecipato a diverse iniziative della Rete degli IRCCS Oncologici ACC. Inoltre, il Dipartimento ha gestito progetti speciali di valenza nazionale e internazionale, quali il Programma Oncotecnologico, quello Italia-USA sulla Oncoproteomica, il progetto TRAIN co-finanziato dalla Commissione Europea per progetti di mobilità di giovani ricercatori nel settore dell'oncologia traslazionale, un progetto per l'accreditamento di sistemi di qualità degli IRCCS di ACC mediante il modello dell'OECD, e i progetti per lo sviluppo dei nodi nazionali per le infrastrutture di ricerca europee EATRIS, BBMRI e ECRIN. In particolare, il Dipartimento ha svolto un ruolo cruciale nello sviluppo delle attività della Rete IATRIS, che nel dicembre 2015 ha visto il passaggio verso la costituzione di un'Associazione Riconosciuta coordinata dall'ISS e comprendente diversi IRCCS e enti di ricerca impegnati nella Medicina Traslazione su tutto il territorio nazionale.

Il Dipartimento ha altresì svolto attività di organizzazione di meeting nel settore delle bioterapie dei tumori e di formazione in alcune aree pertinenti la missione del dipartimento stesso. Infine, ha svolto diversi tipi di attività istituzionali, quali: i) verifiche di qualità e sicurezza sugli emoderivati anche nell'ambito di una convenzione con l'AIFA; ii) valutazione delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con farmaci di nuova istituzione e il controllo delle nuove terapie nel settore emato-oncologico; iii) controllo di stato di emoderivati prima dell'immissione in commercio, sorveglianza post-marketing e la farmacovigilanza di medicinali emoderivati; consulenza per l'SSN per la diagnosi di anemie ereditarie da difetto enzimatico e di membrana eritrocitaria; iv) aggiornamento del Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite; v) pareri per l'autorizzazione in deroga per le sperimentazioni animali e per interrogazioni parlamentari su temi inerenti la missione del dipartimento stesso.

Descrizione dei Reparti

Reparto Applicazioni cliniche delle terapie biologiche

Il Reparto di Applicazioni cliniche delle terapie biologiche nasce nell'aprile 2008 con l'intento di promuovere la ricerca e l'applicazione in ambito clinico di strategie terapeutiche basate sull'uso di prodotti biologici di nuova generazione. In particolare, il Reparto si occupa prevalentemente di immunoterapia dei tumori senza tralasciare le possibili implicazioni che gli

Rapporti ISTISAN 16/17

sviluppi delle conoscenze in questo ambito potrebbero avere anche su altre patologie (infettive, degenerative o autoimmuni).

Lo scopo è di mettere a frutto le conoscenze precliniche e cliniche elaborate dai propri ricercatori e di collaborare con altre istituzioni di ricerca e con istituzioni cliniche per promuovere la realizzazione nell'uomo di nuovi protocolli terapeutici e valutarne gli effetti e l'efficacia. Le tematiche da sviluppare riguarderanno l'uso di citochine, di DC e di linfociti in combinazione o meno con agenti chemioterapici ed, eventualmente, altri farmaci, per potenziare le risposte immunitarie contro i tumori.

Il Reparto ha, inoltre, il compito specifico di mantenere costantemente aggiornate le conoscenze nel settore delle bioterapie sia attraverso un'attività di *horizon scanning* che di ricerca attiva in modelli animali e nell'uomo per disegnare, coordinare e monitorare studi clinici di immunoterapia e più in generale di bioterapia con il fine ultimo di fornire *proof of concept* per l'applicazione clinica di terapie biologiche.

Non ultimo, l'*expertise* dei ricercatori del Reparto sarà messo a disposizione dell'Istituto e dell'accademia per la comprensione e il superamento dei problemi tecnici e regolatori che rendono difficile l'applicazione e la diffusione delle bioterapie.

— Studi preclinici:

- Studi *in vitro* e *in vivo* su linea MCA205 e C57BL/6 per dimostrare il coinvolgimento del *pathway* dei recettori endosolici dell'IFN di tipo I e di TLR3 nella risposta alla terapia con antracicline. Lo studio, in collaborazione con l'*Institut Gustave Roussy, Villejuif* (Francia) chiarisce il ruolo dell'interferon di tipo I nell'induzione di apoptosi immunogenica in modelli sperimentali murini. Il lavoro giunto a conclusione parziale è stato pubblicato sulla rivista scientifica *Nature Medicine* e continua nel suo approfondimento.
- Caratterizzazione fenotipica e costruzione di anticorpi monoclonali verso l'antigene tumore associato COA-1 espresso nel carcinoma del colon-retto (CRC). Uno di questi anticorpi, saggiato su circa 300 tessuti tumorali (prevalentemente di CRC), mostra una reattività selettiva proponendosi come strumento di indagine diagnostica e prognostica per questo tipo di tumore. La ricerca mediante tecniche ELISA messe a punto *ex novo* della proteina nel siero effettuata su circa 150 pazienti con CRC e soggetti sani ha dato risultati positivi di correlazione con la malattia. Si è proceduto alla ulteriore comparazione della positività per anticorpi anti COA-1 e CEA in pazienti con CRC per una maggiore valutazione del valore predittivo-prognostico di questi marcatori.
- Definizione del ruolo di IRF-1 nella mediazione dell'effetto antitumorale determinato dalla combinazione di chemio e immuno-terapia in modelli sperimentali murini. Lo studio ha dimostrato il coinvolgimento di IRF-1 nell'effetto immunoadiuvante della ciclofosfamida in combinazione con immunoterapia adottiva antitumorale. Lo studio, concluso, è in fase di pubblicazione.
- Studio di strategie terapeutiche di chemio-immunoterapia in modelli murini di tumore spontaneo della mammella su topi transgenici Her2-NEU. Lo studio è in fase avanzata di completamento e i risultati mostrano come la chemioterapia sia in grado di rompere la tolleranza immunologica indotta dal tumore e rendere quest'ultimo sensibile al trattamento immunoterapico. Il modello sperimentale sarà utilizzato e validato come modello preclinico di dose *finding* e *combination effectiveness* per disegnare nuovi trial clinici. I risultati parziali sono in via di pubblicazione.
- Studio del microambiente tumorale con particolare riferimento al ruolo dei macrofagi associati al tumore (TAM) nella risposta anti-tumorale in modelli murini.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Studi clinici:
 - Studio di Fase I-II per la valutazione dell'efficacia di un vaccino peptidico contro antigeni di melanoma in associazione a chemioterapia (Dacarbazina). La fase di preparazione dello studio si è conclusa. Il numero dei pazienti arruolati è arrivato a 34 e tutti i pazienti hanno terminato il ciclo completo di trattamento. L'arruolamento dei pazienti è stato temporaneamente interrotto per consentire una valutazione interinale dei risultati immunologici e clinici. Questi ultimi mostrano un significativo incremento del periodo privo di malattia e del tempo totale di sopravvivenza la cui osservazione ha raggiunto i 5 anni. È in corso la stesura del rapporto scientifico per la pubblicazione su una rivista internazionale.
 - Nell'ambito dello studio clinico di Fase I di vaccinazione mediante inoculo intralesionale di IFN-DC in pazienti con melanoma superficiale, svolto in collaborazione con il Reparto di Immunoterapia Sperimentale (EOMM), sono stati messi a punto ed eseguiti i test immunologici e valutate le risposte antitumorali dei singoli pazienti. Lo studio è stato pubblicato.

Reparto Biochimica e biologia molecolare clinica

Il Reparto ha svolto le seguenti attività:

Progetti di ricerca

- Nell'ambito del progetto di ricerca CNS9 "Valutazione della storage lesion delle emazie portatrici di difetti congeniti del globulo rosso: il deficit enzimatico di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) e il trait sferocitico", sono continuati gli studi sulle modificazioni delle proprietà reologiche e della morfologia dei globuli rossi, le anomalie strutturali della membrana cellulare e le alterazioni delle capacità metaboliche e ossido-riduttive eritrocitarie confrontando emazie normali e con deficit di G6PD dovuta a varianti di classe II e III, e sferocitosi ereditaria da difetto di spettrina o di anchirina.
- Nell'ambito del progetto finalizzato *New therapeutic approaches in the human beta-thalassemia treatment: in vitro and in vivo studies* U04- Studi clinici nella β -Talassemia: nuove strategie" è continuato lo studio per valutare il profilo emoreologico di pazienti con β -talassemia intermedia e major in relazione ai parametri di disfunzione endoteliale in presenza o meno di terapia ferro-chelante.
- Nell'ambito di una collaborazione con il Dipartimento di Chimica dell'Università "Sapienza" di Roma è stato predisposto un nuovo approccio diagnostico alla β -talassemia mediante analisi termogravimetrica e chemio metrica, ed è stato costruito un modello di classificazione specifico per la patologia.

Attività di controllo e istituzionale

- Il Reparto, in qualità di Laboratorio Ufficiale per il Controllo dei medicinali (*Official Medicines Control Laboratory*, OMCL) emoderivati, secondo la norma ISO/IEC 17025, effettua il Controllo di Stato dei medicinali albumina, fattori della coagulazione, inibitori plasmatici e plasma inattivato prima dell'immissione in commercio (DM 31 marzo 2008) con il rilascio di un certificato valido in tutti i Paesi membri dell'UE nell'ambito del network europeo dell'EDQM.
- In collaborazione con l'EDQM nell'ambito dell'OMCL collabora agli studi collaborativi per l'assegnazione dei valori agli standard internazionali e partecipa alla stesura di linea guida EDQM.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Effettua la sorveglianza post-marketing e farmacovigilanza dei medicinali emoderivati e la valutazione tecnico-scientifica di dossier dei farmaci emoderivati su richiesta dell'AIFA, nell'ambito della convenzione AIFA-ISS.
- Nel Reparto si effettuano indagini specialistiche per la diagnosi delle seguenti anemie ereditarie: anemie da difetto enzimatico (deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, piruvato chinasi ed esochinasi); anemie da difetto di membrana eritrocitaria (sferocitosi ed ellissocitosi ereditarie).
- Collabora con l'AIFA nell'attività ispettiva delle aziende farmaceutiche.

Altre attività

- È stato effettuato il Controllo di Stato di 231 lotti di emoderivati prima della commercializzazione, la sorveglianza post-marketing e la farmacovigilanza di emoderivati.
- Nell'ambito della collaborazione con l'EDQMs si è collaborato alla stesura della linea guida EDQM *Management of Documents and Records* a cura del relativo *Working Group*.
- Nell'ambito dell'attività istituzionale il Reparto ha svolto indagini specialistiche che riguardano le anemie ereditarie incluse fra le Malattie Rare (DM 18 maggio 2001 n. 279), su richiesta di Centri ospedalieri afferenti all'SSN, tra cui sono compresi Centri di Riferimento e Presidi della Rete Regionale delle Malattie Rare.
- Ha espresso pareri tecnico-scientifici di competenza ed effettuato studi collaborativi con l'EDQM.

Attività di formazione: relazioni a convegni e corsi

- “Alterazioni emoreologiche e del microcircolo nella beta- Talassemia.” Corso Management Trasfusionale nelle emoglobinopatie. - Scuola Medica Ospedaliera- Roma, 30-31 marzo 2015.
- “Anemia falciforme: valutazione di parametri emoreologici e ossidativi in relazione alla terapia trasfusionale.” Corso Management Trasfusionale nelle emoglobinopatie. - Scuola Medica Ospedaliera- Roma, 30-31 marzo 2015.
- *Vasculopathy in Thalassemia: New approaches to an old problem*. Joint Meeting of the European Society for Microcirculation and European Vascular Biology Organisation – Pisa, 5 giugno 2015
- “Emoreologia nella talassemia” VI Congresso Nazionale e First International Meeting Hemorheology and Microcirculation – Società Italiana di Emoreologia Clinica e Microcircolazione. Catanzaro, 26 settembre 2015.
- *Factor VIII concentrates*. Blood Session, Annual Meeting of the OMCL Network Council of Europe. Brussels, 01 giugno 2015.

Reparto Biotecnologie oncologiche ed ematologiche

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

Attività di ricerca

Nel corso del 2015 l'attività di ricerca si è incentrata principalmente sulle seguenti aree:

- Caratterizzazione molecolare delle cellule staminali di tumore di polmone, colon-retto e mammella: nel tumore del colon-retto sono stati analizzati i profili di eterogeneità clonale ed effettuate correlazioni tra profili di farmacoresistenza e profili mutazionali per

Rapporti ISTISAN 16/17

oncogeni e oncosoppressori. Inoltre è stata identificata la proteina embrionale Cripto-1 come nuovo marcatore delle cellule staminali di tumore del colon nonché regolatore del compartimento staminale tumorale. Nel carcinoma polmonare è stata valutata la risposta alla inibizione di EGFR con Erlotinib in cellule staminali con differente stato mutazionale di EGFR e la sensibilità è stata correlata al profilo molecolare di attivazione delle pathway di sopravvivenza. Inoltre sono stati studiati i meccanismi molecolari della progressione del cancro della prostata, con particolare riferimento ai non-coding RNA e agli oncogeni classici.

- Identificazione di nuovi farmaci targeted in grado di colpire la popolazione staminale: è stato realizzato un nuovo farmaco in grado di colpire la popolazione staminale e di bloccare la progressione tumorale nel colon e nel polmone (in corso di brevetto, in collaborazione con Istituto Regina Elena e Università di Bologna) ed è stata condotta la generazione e caratterizzazione di anticorpi monoclonali diretti contro le cellule staminali di carcinoma polmonare del sottotipo squamoso. Nelle cellule staminali tumorali della mammella sono stati identificati i microRNA miR-361-3p e del miR-1271 come bersagli terapeutici e sono stati caratterizzati sia i loro meccanismi d'azione sia possibili strategie di intervento.
- Produzione e ottimizzazione di nuovi modelli sperimentali per la diagnosi, prognosi e predittività nei tumori. Specificamente, i modelli utilizzati riguardano nuovi metodi e marcatori basati su vescicole esosomiali per i tumori di colon, polmone e prostata, l'ottimizzazione di modelli ortotopici murini e colture di organoidi per cancro al rene e al colon-retto, la creazione di una banca di tessuti e cellule staminali di cancro al rene, la validazione di tecniche avanzate di chirurgia con microTAC, ecografo e stereomicroscopio, la validazione di vettori lentivirali per *imaging in vivo* e la messa a punto del modello di gene editing CrispR-Cas9 per la realizzazione di *knockin* e *knockout locus*-specifici.

Attività istituzionali e di controllo

Sono state effettuate n. 35 valutazioni tecnico-scientifiche in co-assegnazione ai sensi 31 comma3 e 33 comma 2 per la sperimentazione animale.

Formazione

Si effettua la formazione di dottorandi e tirocinanti provenienti da altre Istituzioni (Istituto Regina Elena, Università "Sapienza" di Roma), attività di docenza nel corso di EVEREXPERIENCE (La pratica clinica nel carcinoma renale avanzato) organizzato da Novartis e seminari presso scuole superiori.

Altre attività

Sono state effettuate dal personale del Reparto attività di divulgazione scientifica (articoli su quotidiani e riviste, partecipazione ad eventi scientifici per il grande pubblico). Si effettua un'intensa attività di referaggio per progetti e riviste scientifiche di livello medio e alto.

Reparto Cellule staminali ed endotelio

Il Reparto si è occupato del ruolo delle cellule stromali mesenchimali nel cancro della prostata, contribuendo ad un articolo sulla rivista *Oncogene*.

L'attività svolta dal Reparto ha riguardato alcuni filoni di ricerca. Particolare enfasi è stata rivolta allo studio di alcuni microRNAs che svolgono un ruolo importante nel controllo dell'ematopoiesi normale a livello del compartimento staminale e dei progenitori emopoietici e leucemica, a livello delle leucemie acute mieloidi.

Rapporti ISTISAN 16/17

Sempre in questo ambito, altri studi svolti hanno contribuito a definire il ruolo del miR146a, quale regolatore dell'espressione del recettore CXCR4 nelle cellule ematopoietiche, dando importanza al ruolo rivestito dall'ipossia nella regolazione di questo miR.

Altri studi hanno rappresentato la naturale prosecuzione di studi condotti già in precedenza e che hanno mostrato la presenza nel sangue di cordone ,di progenitori altamente indifferenziati in grado di generare un endotelio emogonico, che, in opportune condizioni di coltura, dà origine ad una progenie di cellule ematopoietiche. Dopo circa sei settimane questo endotelio permette lo sviluppo e la proliferazione a lungo termine di cellule mastocitarie.

Queste osservazioni hanno portato ad ipotizzare l'esistenza di un particolare tipo di progenitori multipotenti.

Nel corso degli ultimi anni molte pubblicazioni scientifiche hanno dimostrato che l'infiammazione e la risposta immunitaria giocano un ruolo di cruciale importanza in patologie oncologiche come ad esempio il melanoma cutaneo. Nel corso del 2015 l'attività Reparto è stata focalizzata su studi di biologia molecolare e proteomica in modelli oncologici (colture cellulari di linee tumorali e colture di cellule staminali da pazienti oncologici) e in patologie caratterizzate da disfunzioni immunitarie. Utilizzando tecnologie immunometriche (Luminex con protein array in fase liquida) e di proteomica avanzata (tecnica TRIDENT seguita da spettrometria di massa LC-MS/MS) sono stati studiati nuovi farmaci attivi contro il melanoma cutaneo caratterizzando la modulazione del rilascio di citochine e chemochine. Sono stati condotti anche studi sul ruolo degli elementi chimici e di piccole molecole (poliamine) nella omeostasi della cellula di melanoma e nello sviluppo e progressione del tumore stesso. Inoltre sono stati studiati e identificati nuovi *pathway* molecolari correlati alla risposta infiammatoria/immunitaria nel cancro del colon-retto. Gli stessi meccanismi di risposta infiammatoria e /o immunitaria sono stati anche studiati, confrontando campioni di siero da pazienti e controlli sani, per studiare il coinvolgimento di *pathway* immunitari nella patogenesi dei disturbi dello spettro dell'autismo e nella disfunzione dell'angiogenesi in corso di diabete mellito. Le suddette metodologie sono state anche utilizzate per fornire supporto all'attività di ricerca di altri Reparti e Dipartimenti dell'ISS, per effettuare analisi di miscele complesse di proteine come siero, plasma, supernatanti di colture cellulari e fluido cerebrospinale da pazienti affetti da patologie infiammatorie, oncologiche e neurodegenerative. Nel corso del 2015, sono proseguite le attività di coordinamento del Progetto Sieroproteomica, Programma Italia-USA, per la spedizione di sieri oncologici e relative informazioni clinico-anamnestiche, ai ricercatori della *George Mason University* (Virginia, USA). Inoltre sono state svolte attività di supporto e consulenza in audizioni per la Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di Fase I.

Reparto Emoglobinopatie ed ematopoiesi

Nell'ambito degli studi sulle emoglobinopatie, e in particolare sulla β -talassemia, si è cercato di determinare i meccanismi molecolari attraverso i quali lo *stem cell factor* (SCF) induce *in vitro* una forte riattivazione della sintesi di emoglobina fetale (HbF) in colture di progenitori eritroidi purificati da soggetti adulti normali e talassemici. In particolare, è stato dimostrato l'effetto dello SCF su una serie di fattori trascrizionali tra cui BCL11A, SOX6 e KLF1 che agiscono da repressori della sintesi di HbF. I risultati di questo studio mostrano inequivocabilmente che lo SCF induce in maniera riproducibile una chiara diminuzione dell'espressione di tutti e tre questi repressori.

La presenza di un'alta incidenza di eventi trombotici nei pazienti β -talassemici ha portato all'identificazione di uno stato di ipercoagulabilità in questi soggetti. Vari fattori sono stati ipotizzati essere associati a tale stato e non è escluso che una combinazione di eventi possa

Rapporti ISTISAN 16/17

essere la causa della trombosi clinica. Le piastrine, oltre ad essere conosciute come mediatori primari nell'emostasi e nella trombosi, sono coinvolte nel processo infiammatorio e giocano un ruolo attivo sia nell'immunità innata che acquisita. È stato dimostrato che le piastrine esprimono molecole, quali CD40L e il suo recettore CD40 e TLRs, strettamente legate all'attività delle cellule immunitarie. L'espressione della proteina di membrana CD40L o il suo rilascio nella forma solubile (sCD40L) da parte delle piastrine sembra essere correlato alla loro attivazione e alti livelli di sCD40L sono stati trovati nel siero di pazienti con infiammazioni acute o croniche. A questo proposito, notevole importanza riveste lo studio dell'espressione di biomarcatori dell'attivazione piastrinica e infiammatori nei megacariociti e nelle piastrine. È stato avviato quindi uno studio per analizzare l'espressione e la modulazione di queste molecole nei megacariociti e nelle piastrine di pazienti β -talassemici. Tale studio può portare a nuove strategie terapeutiche con la finalità di ridurre l'elevato rischio trombotico nella talassemia e, possibilmente, in altre patologie infiammatorie e neoplastiche.

L'analisi mutazionale del promotore del gene della Ferroporfina (FPN1) ha evidenziato variabilità a livello di due microsatelliti e di 20 siti polimorfici a singolo nucleotide (SNPs) in pazienti affetti da β -talassemia, emocromatosi ereditaria e iperferritinemia. L'analisi di associazione ha dimostrato l'esistenza di 10 aplotipi dei quali tre (a1, a5, a8) sono prevalenti e rappresentano circa l'80% del totale. Studi funzionali hanno dimostrato una diminuzione del 50% nella risposta ai livelli di eme intracellulare per quanto riguarda la zona del promotore che porta le variazioni a singolo nucleotide caratteristiche dell'aplotipo a1.

Per quanto riguarda lo studio dei microRNA (miR), su un progetto finanziato AIRC, è stata analizzata l'espressione di un pannello di miR, noti per essere differenzialmente espressi tra tessuti normali e Glioblastoma Multiforme (GBM), in una collezione di 24 linee staminali-tumorali purificate da tessuti di pazienti GBM rispetto a linee di cellule staminali neurali normali. Il miR-135b è quello maggiormente down-regolato nelle linee staminali di glioblastoma (GSC) e può essere considerato un potenziale anti-oncogene. La sua espressione indotta mediante infezione retrovirale in 7 di queste linee staminali ne determina un significativo decremento nella proliferazione, nella migrazione e nella capacità clonogenica. Inoltre, l'iniezione intra-cerebrale di queste linee trasdotte in modelli murini di GBM è in grado di ridurre notevolmente il volume della massa tumorale.

Infine, nell'ambito dei progetti riguardanti lo studio e la caratterizzazione delle *cancer stem cells* (CSC) di colon, è proseguita la produzione e la validazione di nuove CSC da pazienti. Lo studio compiuto durante lo scorso anno ha portato alla caratterizzazione completa del profilo mutazionale delle CSC bancate e allo screening della sensibilità ad anticorpi inibitori di EGFR nelle linee disponibili. È attualmente in corso lo screening delle CSC bancate per librerie di farmaci.

Attività istituzionale e di controllo

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

Attività di formazione

Docenza per esterni non retribuito ISS, Roma, dal 29/09/2015 al 30/09/2015 Centro Internazionale Formazione e Informazione Veterinaria, Teramo, il 02/10/2015.

Rapporti ISTISAN 16/17

Reparto Fisiopatologia delle malattie genetiche

L'attività è stata finalizzata all'identificazione di nuovi geni-malattia implicati nelle RASopatie e in altre malattie dello sviluppo e alla comprensione dei sottostanti meccanismi patogenetici. Tra i diversi risultati ottenuti, l'attività sperimentale ha portato all'identificazione di un nuovo gene implicato nella sindrome di Noonan (SOS2), di due geni responsabili, quando mutati, della sindrome di Zimmermann-Laband (KCNH1 e ATP6V1B2) e del gene responsabile della sindrome di Fine-Lubinsky (MAF). Studi di oncogenomica sono stati diretti alla caratterizzazione dei profili mutazionali delle cellule staminali tumorali.

Infine, l'attività di ricerca è stata rivolta allo studio di mutazioni nel gene della prosaposina.

Reparto Fisiopatologia delle malattie renali e patologie correlate

L'attività del Reparto si è focalizzata sulla sperimentazione in ambito oncologico preclinico e sull'insufficienza renale cronica.

La collezione di cellule staminali tumorali derivate da carcinoma del colon-retto e da glioblastoma si è arricchita grazie alla collaborazione con l'Anatomia Patologica dell'Ospedale Sant'Andrea dell'Università "Sapienza" di Roma e con la Neurochirurgia del Policlinico Gemelli dell'Università Cattolica del Sacro Cuore. Delle linee da carcinoma del colon-retto è stata eseguita una caratterizzazione molecolare di un numero selezionato di geni mediante tecniche di *next generation sequencing* in collaborazione con gli Istituti Fisioterapici Ospitalieri-Istituto Regina Elena. Ne sono scaturite informazioni sulle mutazioni presenti in geni ritenuti determinanti per lo sviluppo e la progressione del carcinoma del colon utili alla definizione di modelli preclinici per la sperimentazione di terapie a bersaglio e all'interpretazione dei risultati. Su alcune linee selezionate è stata studiata la relazione tra instabilità genomica e meccanismi di riparazione del danno al DNA in collaborazione con il Dipartimento AMPP. In questo anno si è concluso il progetto *EuroTransBio Colcab* condotto in collaborazione con un'azienda italiana, Exiris Srl, e una tedesca, Aldevron. Al termine dello studio sono stati identificati ibridomi produttori anticorpi monoclonali rivolti contro antigeni di cellule staminali di carcinoma del colon. In particolare è stato approfondito lo studio funzionale e la caratterizzazione di un anticorpo che riconosce un recettore dell'FGF. La possibilità di utilizzare i risultati ottenuti è stata ceduta alla ditta Exiris per ulteriori sviluppi a fronte della previsione di una compartecipazione agli eventuali utili derivanti dal suo sfruttamento commerciale.

Per quanto riguarda la sperimentazione sulle cellule staminali tumorali di glioblastoma multiforme è stato pubblicato il lavoro descritto nella precedente rendicontazione relativo alla classificazione in diversi sottogruppi con significato prognostico sulla base dell'analisi dell'espressione genica, del pattern di fosforilazione di proteine di segnale e del profilo metabolico, studiato in collaborazione con il Dipartimento TES. È stato anche pubblicato il lavoro sul ruolo del miR135b nelle cellule staminali di glioblastoma nelle quali riduce la capacità di proliferare e di migrazione *in vitro*. Sono stati inoltre effettuati studi sulla radiosensibilità di linee con diverso profilo metabolico alla radioterapia con raggi gamma e con ioni o atomi di carbonio che tuttora proseguono in collaborazione con il Dipartimento TES.

Nella sezione di a fase inversa (RPPA), oltre alle attività descritte sopra a proposito della caratterizzazione di cellule staminali tumorali, sono state eseguite analisi di *microarray* di proteine, *western blot* e *screening* di vitalità su cellule staminali tumorali trattate con una libreria di farmaci commercialmente disponibili.

Anche nel 2015 è proseguito lo studio del ruolo dei microRNA nello sviluppo del carcinoma del colon-retto. A seguito di uno screening di una *library* di inibitori di microRNA abbiamo

Rapporti ISTISAN 16/17

identificato alcune molecole in grado di inibire la proliferazione cellulare e di indurre apoptosi in cellule derivate da carcinoma di colon-retto (staminali tumorali e linee immortalizzate commerciali), mutanti nel *pathway* di KRAS, con il fine ultimo di identificare nuove strategie terapeutiche per quei pazienti che non rispondono alle attuali terapie con inibitori dell'EGFR. Attualmente sono in corso esperimenti *in vitro* e *in vivo* per determinare il potenziale terapeutico di questo approccio. Abbiamo infine concluso uno studio sul carcinoma polmonare derivante dal lavoro degli anni passati (manoscritto in preparazione).

Nell'ambito della ricerca su insufficienza renale cronica, nel corso dell'anno 2015 è stato avviato lo studio relativo alla valutazione degli effetti a breve e lungo termine dell'utilizzo di membrane dialitiche ad elevata permeabilità sui livelli plasmatici di composti tiolici, liberi e coniugati, quali indicatori surrogati di stato di stress ossidativo e dismetabolico nel paziente uremico in trattamento emodialitico cronico. L'analisi di tali biomarcatori, associata a quella di indicatori classici di infiammazione e stress ossidativo, si prevede potrà fornire indicazioni utili sui meccanismi patogenetici alla base dell'elevato rischio cardiovascolare di questi pazienti e di come questi possano essere modulati nel lungo termine dall'utilizzo di diversi trattamenti emodialitici. Tale studio è condotto in collaborazione con centri dialisi dell'SSN e aziende biomedicali del settore. In considerazione dello stretto legame tra malattia cardiovascolare e insufficienza renale, e dell'importante ruolo giocato dall'inquinamento atmosferico nello sviluppo della malattia cardiovascolare, è stato inoltre avviato uno studio *in vitro* volto a valutare la tossicità sull'endotelio vascolare di materiale solubile rilasciato dal particolato atmosferico. È noto infatti che nanomateriali e materiali solubili rilasciati da quest'ultimo sono in grado di attraversare l'epitelio polmonare e raggiungere il letto circolatorio potendo così interferire con la funzione endoteliale a livello sistemico. Tale studio è condotto in collaborazione con dipartimenti universitari e del CNR. Entrambi gli studi proseguiranno nel corso del 2016.

Alle attività di ricerca proprie del Reparto si sono associate le collaborazioni con diversi gruppi principalmente del dipartimento EOMM ma anche di altri gruppi dell'istituto ed esterni, in citofluorimetria e citometria di massa. Una di queste collaborazioni con gruppi europei ha consentito la partecipazione alla ideazione e presentazione del progetto Hercules che ha ricevuto il finanziamento nell'ambito del programma Horizon 2020 e per il quale ci occuperemo della caratterizzazione mediante citometria di massa di cellule di carcinoma dell'ovaio.

Per quanto riguarda l'attività istituzionale sono stati redatti 22 pareri per la Commissione per la Sperimentazione Clinica di Fase I e un *assessment report* sulla parte non clinica in un procedimento di autorizzazione mediante procedura centralizzata europea.

Reparto Immunoregolazione

Il Reparto svolge attività di ricerca riguardante principalmente la caratterizzazione dei meccanismi molecolari e cellulari che regolano la risposta immunitaria e il ruolo di loro possibili alterazioni nella patogenesi di malattie infettive, neoplastiche, infiammatorie e autoimmuni.

Attività di ricerca

- Studi sul ruolo del tessuto adiposo e della dieta nella regolazione dell'infiammazione e della risposta immune (in collaborazione con Dipartimento SPVSA, Università di Padova; Ospedale Pediatrico Bambino Gesù).
- Studio degli effetti del microambiente degli adipociti sulle cellule epiteliali intestinali e le cellule dell'immunità innata (in collaborazione con Dipartimento SPVSA).
- Modelli sferoidi 3D di Caco-2 (adenocarcinoma umano colon-retto) per studi di cross-talk tra il tessuto adiposo e l'epitelio intestinale nella patogenesi del tumore del colon-retto.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Recettori degli estrogeni come regolatori dell'omeostasi intestinale e dello sviluppo di malattie infiammatorie croniche (in collaborazione con Dipartimento BCN).
- Studi sul ruolo delle interazioni precoci di HIV-1 con cellule bersaglio (cellule dendritiche, macrofagi, cellule epatiche stellate), determinanti critici nella patogenesi dell'AIDS (in collaborazione con Università di Firenze).
- Studio del ruolo dell'asse CCL2/CCR2 e dei meccanismi molecolari che regolano l'espressione di fattori di restrizione cellulari nell'infezione da HIV-1.
- Valutazione di approcci terapeutici di blocco di CCL2/CCR2 nell'infezione da HIV-1.
- Studio del cross-talk tra CCL2/CCR2 e il sistema della Vitamina D o l'interferone di tipo I.
- Studio del ruolo della proteina legante la vitamina D (DBP) nel regolare la biodisponibilità della 25(OH)D, il principale metabolita circolante della vitamina D, e la sua attività immunomodulatoria.
- Studio del *cross-talk* tra l'interferone di tipo I e la vitamina D, e della sua potenziale rilevanza nella patogenesi delle interferonopatie, una classe emergente di patologie mendeliane.
- Studi con sferoidi 3D di melanoma mirati a determinare come distinti *pattern* mutazionali dei melanomi correlano con il loro grado di radiosensibilità, immunogenicità, e specifiche "signature" metabolomiche (in collaborazione con CNR-Sassari, Policlinico A. Gemelli, Roma, Istituto Nazionale Tumori Fondazione Giovanni Pascale di Napoli).
- Studio del ruolo del fattore di restrizione SAMHD1 nell'infezione da HCMV (in collaborazione con Università "Sapienza" di Roma).

Attività di formazione

- Formazione di 2 studenti per la preparazione della tesi sperimentale del Corso di Laurea in Scienze Biologiche (Università Tor Vergata, Università Roma Tre) e di 2 dottorandi della Scuole di Dottorato in Scienze Immunologiche, Ematologiche e Reumatologiche - Malattie Infettive, Microbiologia e Sanità Pubblica.

Reparto Immunoterapia sperimentale

Il Reparto ha svolto le seguenti attività:

- Svolgimento delle attività sperimentali su modelli umani e murini relative ai progetti: *Control of direct and immune-mediated antitumor activities of IRF-8 by epigenetic drugs in colorectal cancer* (AIRC 11610 PI L. Gabriele); *Dissecting IL-33/ST2-dependent pathways in antitumor immune response to melanoma* (AIRC 14297); *Cell-on-chip technology as a novel tool to investigate the crosstalk between cancer and immune cells: role of the transcription factors Interferon Regulatory Factor 1 and 8 (IRF1, IRF8) in melanoma as a model system* (RF-2011-02347120). In dettaglio:
 - valutazione dell'attività antitumorale della combinazione di farmaci epigenetici (inibitori di HDAC e azacitidina) e IFN-I su linee cellulari e staminali di CRC e in modelli *in vitro* e *in vivo* di melanoma murino e umano, anche mediante uso di dispositivi microfluidici basati su nanotecnologie e *imaging in real-time* (due manoscritti sottomessi e un manoscritto in preparazione). (Collaborazioni con CNR-IFN, Università Campus Biomedico);
 - valutazione del ruolo di CXCR4 in cellule tumorali umane nella correlazione tra potenziale metastatico e infezioni virali (manoscritto in preparazione);
 - studio del ruolo del pH extracellulare in cellule tumorali umane (manoscritto in revisione *Tumor acidosis enhances autophagy inhibition by salinycin on cancer cell line and cancer stem cells, Oncotarget*);

Rapporti ISTISAN 16/17

- studio del ruolo dei segnali mediati dall'IFN-I nella funzione di cellule dendritiche in pazienti con infezione da Micobatterio della tubercolosi latente e attiva (collaborazione con Istituto Nazionale per le Malattie Infettive L. Spallanzani) (manoscritto in via di sottomissione);
- studio del *cross-talk* tra cellule dendritiche umane e tumore del colon retto *on-chip*, mediante l'utilizzo di dispositivi 3D di microfluidica, microscopia confocale e algoritmi matematici (collaborazione con CNR; Università "Sapienza"; Università "Tor Vergata") (manoscritto in via di sottomissione);
- studio dell'over-espressione di IRF-8 e IRF-1 in DC umane;
- controllo dell'attività antitumorale diretta e immuno-mediata di IRF-8 nelle terapie di IFN-I con farmaci epigenetici nel cancro del colon-retto e nel melanoma;
- studi dell'attività antitumorale di IL-33 in modelli di melanoma primario e metastatico murino B16.F10 (collaborazione con Dipartimento MIPI, Università "Sapienza");
- studi preliminari sul ruolo degli esosomi nel processo metastatico del melanoma;
- studi preliminari sulle interazioni tra cellule staminali mesenchimali umane con sferoidi tumorali;
- studi sull'attività anti-tumorale dell'enzima SCD5 nel *cross-talk* tra melanoma e cellule immuni mediante uso di dispositivi;
- studi sugli effetti di polimorfismi genici rilevanti nella risposta clinica alle antracicline, in pazienti con carcinoma mammario o del colon, nel *cross-talk* tra tumore e cellule immuni mediante dispositivi microfluidici (Collaborazione con Institut Gustave Roussy, di Parigi, IRE, CNR-IFN).

Ulteriori studi svolti dal Reparto:

- ruolo dei recettori beta-adrenergici nella risposta antitumorale contro il melanoma e nel controllo della neovascolarizzazione (manoscritto in preparazione);
- studio dell'autofagia per contrastare la morbilità cardiovascolare e la cachessia associata a chemioterapia (manoscritto in preparazione);
- studio *in vitro* e *in vivo* di nuovi farmaci (Pyrimethamine e MBP) nel controllo della progressione del melanoma; (manoscritto in preparazione);
- verifica dell'efficacia di Vaccini anti-tumorali terapeutici per il trattamento di pazienti affetti da linfoma indolente. Gli studi *in vitro*, svolti con campioni biologici (linfonodi, sangue periferico) ottenuti da donatori sani e pazienti hanno confermato che i vaccini, basati sull'impiego di IFN-DC, sono in grado di indurre una potente risposta immune di tipo Th1 e l'attivazione/espansione di cellule NK dotate di attività tumoricida (collaborazione con Ospedale Sant'Andrea; manoscritto sottomesso);
- studi per la caratterizzazione della risposta immune cellulare umana verso antigeni di Linfoma Mantellare, nel modello chimerico di topi SCID ricostituiti con PBL umani (Hu-PBL-SCID) e immunizzati con IFN-DC caricate con lisati di cellule di Linfoma Mantellare indotte in apoptosi con RA (9-cis-retinoic acid) + IFN-alpha (collaborazione con il Centro di Riferimento Oncologico IRCCS – Aviano).

Attività dell'officina farmaceutica FaBioCell

- Produzione di farmaci cellulari per il trattamento dei pazienti arruolati nelle sperimentazioni cliniche *IFN-DC-based immunotherapy in combination with Rituximab in indolent non-Hodgkin lymphoma patients: a phase I clinical trial* (NLH-IFNDC-2) (collaborazione con Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma) e *Phase I protocol of adoptive immunotherapy with enriched and expanded autologous natural killer (NK) cells for patients with Ph+ acute lymphoblastic leukemia (ALL) in complete hematologic remission (CHR) but with persistent minimal residual disease (MRD) ≥60 years or not*

Rapporti ISTISAN 16/17

eligible for other post-CHR treatment modalities (Collaborazione con Università “Sapienza” di Roma).

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

- Piattaforma dei Vaccini dell’infrastruttura europea EATRIS.
- Piattaforma dei Vaccini dell’infrastruttura italiana IATRIS.
- Coordinamento e svolgimento delle attività WP2 e WP5 nel progetto FP7 *European Research Infrastructures for Poverty Related Diseases* (EURIPRED n. 312661) incentrate (WP2) sulla compilazione di un catalogo di progetti di ricerca, società scientifiche, fondazioni e conferenze relative alle malattie legate alla povertà, sia in Europa che a livello internazionale. Le informazioni contenute nel catalogo sono il risultato di un sondaggio condotto online fra i partecipanti alla piattaforma EURIPRED.
- Partecipazione al *Network Coordination Unit* (NCU) e al *Joint Call Secretariat* del progetto TRANSCAN-2, progetti europei della rete ERA-NET.

Attività istituzionali e di controllo

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

Formazione

- Attività di formazione di studenti e tirocinanti.

Reparto Lipidi e arteriosclerosi

La ricerca del Reparto è fortemente incentrata sullo studio delle membrane cellulari e dei suoi microdomini funzionali. Tali specializzazioni di membrana sono sia sede dell’organizzazione molecolare del segnale cellulare interno alla cellula (caveole e raft) che nell’esportazione di messaggi molecolari e quindi nella comunicazione cellula-cellula attraverso la secrezione di micro vescicole contenenti una selezione di tutte le più importanti molecole biologiche (DNA RNA micro RNA proteine e lipidi segnale). Queste si diversificano in esosomi se originano per via endosomiale nei corpi multivescicolari, o ectosomi se gemmano direttamente dalla plasma membrana. Il nostro Reparto è interamente dedicato allo sviluppo di metodologie che possano isolare e caratterizzare questi domini per l’individuazione delle alterazioni molecolari sottese allo sviluppo dei tumori sia *in vitro* che *in vivo*.

Attività di ricerca

Uno dei nostri più recenti e importanti risultati rispetto alla nostra missione è stato quello di aver messo a punto la marcatura metabolica specifica dei compartimenti sub cellulari che partecipano alla biogenesi degli esosomi. Questo ci ha permesso e sempre più ci permetterà di poter caratterizzare e distinguere le differenti popolazioni di vescicole extra cellulari nella loro differente azione funzionale nella comunicazione cellula-cellula. La descrizione puntuale di questa metodologia sarà pubblicata: *Generation, quantification, and tracing of metabolically labeled fluorescent exosomes in Lentiviral vectors and exosomes as gene and protein delivery tools. Methods in Molecular Biology* (MMB) Springer. Un altro importante conseguimento essenziale per il nostro approccio traslazionale alla ricerca ovvero il poter verificare e tracciare la funzionalità tumorigenica degli esosomi *in vivo* è stato quello essere riusciti a far ospitare nello stabulario ISS preziose colonie transgeniche murine chemoluminescenti. Questi topi hanno la particolarità di segnalare per luminescenza qualsiasi modifica proliferativa nell’animale vivo susseguente all’istaurarsi di condizioni cancerose quale quelle indotte dopo inoculo di vescicole/cellule tumorali.

Attività istituzionali e di controllo

- Partecipazione nell’ambito della infrastruttura europea EATRIS.

Rapporti ISTISAN 16/17

Formazione

Grazie ai fondi della ricerca finalizzata Biomedical RF-2011-02347300 nel 2015 si sono potuti svolgere due bandi di concorso per una borsa di studio e per un ricercatore a tempo determinato.

Attualmente tre tesisti stanno svolgendo il loro tirocinio di laurea magistrale e 1 dottorato è stato espletato.

Reparto Metodologie trasfusionali

La ricerca del Reparto è incentrata sulla comprensione dei meccanismi di interazione tra cellule sane e tumorali attraverso studi sugli effetti delle particelle cariche utilizzate in ambito biomedico e studi di interazione tra cellule mesenchimali stromali e cellule staminali tumorali e sulla promozione della salute dei pazienti con coagulopatie congenite attraverso attività di sorveglianza con il Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite, e di controllo mediante valutazioni e pareri sui farmaci emoderivati e ricombinanti.

Attività di ricerca

I principali progetti di ricerca sono stati relativi a:

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

Le MSC hanno proprietà anti-infiammatorie, immunomodulatorie e secernono citochine e fattori di crescita che mediano numerosi effetti paracrini. Le MSC isolate dalla gelatina di Wharton del cordone ombelicale (WJ-MS) hanno il vantaggio di provenire da un tessuto che viene raccolto in maniera meno invasiva rispetto ai tessuti adulti, sono cellule meno immunogeniche e in grado di compiere un numero maggiore di divisioni cellulari prima di arrivare alla senescenza, rispetto alle cellule primarie da tessuto adulto.

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

- Identificazione di *pathways* di segnale che influenzano le CSC nel rhabdomyosarcoma embrionale.

Il rhabdomyosarcoma è il più importante tumore dei tessuti molli nel bambino. In collaborazione con il Dipartimento di Biotecnologie e Scienze Cliniche Applicate dell'Università di L'Aquila, è stato caratterizzato il ruolo del *pathway* di MEK/ERK nel controllo del fenotipo "staminale" in un modello di rhabdosfere (RD) derivate da una linea cellulare di rhabdomyosarcoma embrionale (ERMS). Il trattamento con U0126, inibitore di MEK/ERK, inibiva significativamente la componente *stem like* del rhabdomyosarcoma embrionale, effetto amplificato dal trattamento combinato con la radiazione. *In vivo*, le RD trattate con U0126 e trapiantate in topi NOD/SCID, determinavano un ritardo nell'insorgenza del tumore e una riduzione della sua massa; inoltre, la somministrazione intraperitoneale di U0126, nei topi con tumori derivati da RD, inibiva la crescita tumorale. L'inibizione del *pathway* di MEK/ERK in combinazione con la radioterapia tradizionale potrebbe rappresentare una strategia terapeutica contro le cellule staminali tumorali di ERMS, resistenti alle tradizionali terapie oncologiche.

Rapporti ISTISAN 16/17

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

Per valutare gli effetti collaterali della radioterapia in pazienti oncologici sono stati condotti studi sugli effetti delle radiazioni a basso dosaggio sul tessuto sano, in collaborazione con il Dipartimento TES, ISS/INFN. Sono state impiegate radiazioni con vari ioni e studiati gli effetti di dosi moderate/basse in cellule mesenchimali derivate da *Wharton Jelly* (WJ-MSC). Sono state considerate condizioni di esposizione legate a trattamenti tipici dell'adroterapia (esposizione acute presso gli acceleratori del CNAO di Pavia, INFN di Legnaro e Catania) e della medicina nucleare con radioemittitori alfa di nuova generazione (esposizione protratte presso *facility* in ISS). Risultati preliminari su WJ-MSC hanno mostrato una significativa riduzione dose-dipendente della proliferazione cellulare in seguito a basse (40mGy) e moderate (2Gy) dosi di radiazioni, che appare più marcata due giorni dopo l'irraggiamento. Studi sul ciclo cellulare hanno evidenziato un accumulo delle cellule nella fase G2/M, maggiore alla dose di 2 Gy. Parallelamente, studi di apoptosi e senescenza hanno evidenziato un invecchiamento prematuro delle WJ-MSC.

Attività istituzionali e di controllo

L'attività di controllo si è articolata su tre aree principali:

- Valutazione di sicurezza e qualità dei dossier dei farmaci emoderivati. Il Reparto ha svolto un'importante attività di valutazione relativa alla qualità dei dossier di farmaci emoderivati, nell'ambito della convenzione ISS/AIFA. La tipologia di pratiche esaminate è la seguente: Procedure europee (mutuo riconoscimento, decentrate e centralizzate) e Procedure nazionali, distinte in Nuove AIC, Variazioni all'AIC, rinnovo di AIC. Periodicamente vengono richieste anche a) valutazioni tecnico-scientifiche *ad hoc* di procedure europee (VHP) di dossier di farmaci da utilizzare nella sperimentazione clinica, b) consulenze scientifiche relative a procedure europee di *Scientific Advice*, c) valutazioni della documentazione a supporto di domande di richiesta di importazione/esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti (DM 12 aprile 2012), d) partecipazioni a tavoli istituzionali (Ministero della Salute, AIFA) in cui sono trattati temi relativi alla qualità/sicurezza degli emoderivati e dei farmaci di interesse ematologico.
- Valutazione e pareri su farmaci di nuova istituzione, nell'ambito della sperimentazione clinica di Fase I. I pareri hanno riguardato qualità e protocollo clinico dei dossier di farmaci emoderivati e ricombinanti di nuova istituzione destinati ai pazienti con coagulopatie congenite; valutazione dei protocolli clinici per terapie geniche di pazienti con alterazioni della componente piastrinica del sangue e con altre patologie del sistema ematopoietico.
- Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite (RNCC), attivo dal 2006 e inserito nel Piano Statistico Nazionale. Sono stati rivalutati i dati epidemiologici sulla prevalenza delle diverse coagulopatie in Italia, sulle complicità delle terapie, in particolare infezioni e comparsa di anticorpi inibitori, e sui fabbisogni dei farmaci necessari al trattamento per l'anno 2014. I dati disponibili sono relativi a circa il 90% dei Centri Emofilia presenti sul territorio nazionale e forniscono un quadro informativo completo della popolazione emofiliaca a livello regionale e nazionale. Tali informazioni sono state redatte e diffuse e sono molto importanti anche in considerazione dei cambiamenti correlati all'introduzione dei nuovi farmaci a maggiore emivita e all'invecchiamento della popolazione.

Rapporti ISTISAN 16/17

Reparto Oncologia medica

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

Attività istituzionale

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

Attività di ricerca

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

Le varie Unità del Reparto conducono diverse attività di ricerca:

- due progetti principali: (1) lo studio di alcuni microRNAs e sul loro ruolo svolto nel controllo dell'ematopoiesi normale e leucemica; (2) lo studio del ruolo dell'ipossia nella regolazione dei miRNAs e dei geni bersaglio nella biologia del cancro, con lo scopo di identificare dei nuovi bersagli terapeutici. In particolare, gli studi effettuati durante il 2015 hanno consentito di dimostrare che: (a) una deregolazione dell'espressione del miR-146a è responsabile di una forte espressione del CXCR4 osservata in alcune leucemie monocitarie acute; (b) l'espressione del miR-146a viene modulata dall'ipossia in cellule ematopoietiche normali e leucemiche tramite i fattori trascrizionali HIF-1 alfa e HIF-2 alfa;
- un filone di ricerca è stato rivolto allo studio di TM9SF4, una proteina della famiglia transmembrana 9, implicata in fenomeni di cannibalismo cellulare. Le ricerche condotte hanno consentito di dimostrare che questa proteina è espressa in cellule del sistema ematopoietico, è fortemente espressa nei progenitori/cellule staminali CD34+ e in alcune leucemie mieloidi acute, è controllata dall'ipossia ed è implicata funzionalmente nel mediare adesività di cellule leucemiche alla fibronectina;
- un filone di ricerca è stato realizzato in collaborazione con il Centro AIDS ISS ed ha consentito di dimostrare l'esistenza di un *pathway* regolatorio PLZF/miR-146a/CXCR4 nei linfociti umani CD4+ infettati dal virus HIV;
- da anni vengono svolti studi molecolari miranti a definire il ruolo funzionale e i bersagli molecolari di alcuni miR nell'ambito del differenziamento ematopoietico. In particolare, nell'ultimo anno l'attività di ricerca è stata rivolta a chiarire il ruolo svolto dal miR-486 nei meccanismi di controllo della sintesi di emoglobina fetale in cellule eritroidi adulte;
- un filone di ricerca è stato rivolto alla caratterizzazione molecolare di linee di cellule staminali di glioblastoma isolate da cellule tumorali primarie. Questi studi hanno consentito di: a) dimostrare l'esistenza di due sottotipi di glioblastomi caratterizzati sulla base di un diverso profilo metabolico/proteomico; b) di dimostrare un ruolo importante del miR-135b nello sviluppo del glioblastoma a livello del compartimento staminale tumorale;
- attività di ricerca svolta nell'ambito oncologico attraverso una serie di ricerche miranti a determinare un possibile effetto di nuovi farmaci anti-tumorali a livello della popolazione delle cellule staminali tumorali (in particolare cellule staminali tumorali isolate da

Rapporti ISTISAN 16/17

carcinomi dell'ovaio) e a determinare i meccanismi che determinano la deregolazione del fattore trascrizionale omeotico HHEX in alcune leucemie acute (leucemia acuta promielocitica) e nel carcinoma dell'ovaio e che sono responsabili dell'attivazione dell'angiogenesi in queste cellule tumorali. È coinvolta in numerose collaborazioni con altri Reparti del Dipartimento;

- un nuovo filone di ricerca iniziato nel 2015, realizzato in collaborazione con l'Università di Tor Vergata di Roma, mira a valutare il potenziale anti-leucemico di farmaci, quali l'ascorbato ad alte dosi, d'indurre stress ossidativo nelle cellule leucemiche. Gli studi finora condotti dimostrano che i blasti leucemici di alcune leucemie mieloidi acute, come la leucemia acuta promielocitica, sono molto sensibili alla morte cellulare indotta da stress ossidativo e che le cellule leucemiche staminali sono preferenzialmente sensibili allo stress ossidativo indotto da alte dosi di acido ascorbico, rispetto alle cellule staminali emopoietiche normali. Infine, sono stati attivati studi di targeting di cellule leucemiche staminali leucemiche con anticorpi monoclonali *double o triple-body* che interagiscono con antigeni preferenzialmente espressi sulla membrana delle cellule leucemiche, quali il CD123 e il CD371.

Reparto Oncologia molecolare

Attività di ricerca

I progetti del Reparto sono focalizzati sull'identificazione dei meccanismi molecolari alla base dell'insorgenza e della progressione del melanoma cutaneo che rappresenta una forma tumorale molto aggressiva con un alto rischio di disseminazione metastatica per la quale, nonostante i notevoli progressi fatti negli ultimi anni. L'unico approccio terapeutico valido è rappresentato dalla prevenzione e dall'escissione chirurgica nelle fasi precoci della malattia.

Lo scopo del Reparto è identificare e validare biomarcatori con valore diagnostico e/o prognostico, eventualmente utilizzabili come target terapeutici.

Nell'ultimo anno i nostri progetti si sono focalizzati su:

- studi di espressione e funzione di microRNA, *in vitro* e *in vivo*, nel melanoma: ruolo chiave della proteina TFAP2 α nel circuito miR-126&126* \leftrightarrow miR-221&222.
- Ruolo antimetastatico dell'enzima desaturasi SCD5 e del suo principale prodotto, acido oleico, nel melanoma. Valutazione degli effetti derivanti dall'espressione forzata di SCD5, *in vitro* e *in vivo*, sul microambiente tumorale
- Ruolo tumorigenico degli esosomi rilasciati da cellule di melanoma: valutazione dell'espressione di microRNA, delle vie di trasduzione e delle capacità trasformanti.
- Analisi del ruolo funzionale degli esosomi nel sarcoma di Ewing nonché la capacità antitumorale associata alla trasferibilità del miR-34 e della proteina CD99 in collaborazione con gli Istituti Ortopedici Rizzoli.

Attività istituzionale

- Partecipazione come in qualità di esperto alla stesura di pareri per l'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche di Fase I, nell'ambito della Commissione di Comma C.

Formazione

- Svolgimento, all'interno del Reparto, dei progetti di Dottorato di ricerca in Medicina Sperimentale (Scuola di Biologia e Medicina Molecolare) Università "Sapienza" di Roma.

Rapporti ISTISAN 16/17

DIPARTIMENTO DEL FARMACO

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

Le attività di consulenza tecnico-scientifica sono generalmente svolte su mandato del Ministero della Salute, dell'AIFA e di altre istituzioni nazionali. Con i suoi esperti, il FARM esegue la valutazione dei dossier regolativi per quanto attiene a qualità, sicurezza d'uso e efficacia dei medicinali in relazione alle procedure centralizzate europee e al mutuo riconoscimento. Il Dipartimento svolge anche una consistente attività di consulenza altamente qualificata per l'EMA (Londra). Per quanto riguarda le attività di controllo strumentali, il FARM, in collaborazione con Istituzioni pubbliche nazionali e internazionali, sviluppa programmi per la valutazione delle caratteristiche chimiche e della purezza dei medicinali (incluse le specialità, i prodotti generici, i medicinali magistrali e officinali e quelli derivati dalle piante medicinali), dei prodotti di erboristeria, dei presidi medico-chirurgici e dei prodotti cosmetici, anche come Laboratorio Ufficiale di Controllo per la qualità dei Medicinali (OMCL-EDQM). La farmacovigilanza sui medicinali dopo la loro immissione in commercio comprende gli accertamenti sperimentali per la verifica della qualità dei medicinali, con un grande progetto sulla contraffazione dei medicinali (IMPACT), e quelli conseguenti a segnalazioni di difetti e di reazioni avverse e quelli ispettivi sull'osservanza delle norme di Buona Pratica di Laboratorio (BPL o *Good Laboratory Practice*, GLP) e di fabbricazione (*Good Manufacturing Practice*, GMP). Il FARM svolge anche attività di consulenza su richiesta dall'Autorità Giudiziaria. Tutte le attività di controllo del Dipartimento sono svolte sotto Sistema di Assicurazione di Qualità. Altre attività istituzionali del FARM includono i) il coordinamento del Segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana che, in quanto Ente deputato alla definizione degli standard di qualità dei prodotti medicinali e delle sostanze usate nella loro fabbricazione, è anche punto di riferimento nazionale per il Segretariato della Farmacopea Europea; ii) l'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga: il Dipartimento si propone l'attività di rilevazione e informazione dei cittadini sui danni relativi all'uso e all'abuso di tali sostanze e educarli sul buon uso del farmaco e delle terapie disponibili; iii) la Segreteria della Commissione per l'autorizzazione delle sperimentazioni di Fase I, per le quali l'ISS è autorità competente nazionale. Infine, il FARM è impegnato in un'intensa attività di formazione, in particolare su farmaci e terapie, e partecipa alla messa a punto di linee guida e protocolli terapeutici oltre che svolgere studi su qualità della vita e farmaco-economia. Con l'attività dei propri esperti partecipa ai lavori di organismi nazionali e internazionali, compresi quelli relativi ai piani d'intervento e alle iniziative socio-sanitarie per facilitare l'accesso a farmaci e alle terapie nei Paesi del Sud del mondo (WHO; *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*, UNAIDS; *Global Fund*). Per quanto riguarda i progetti di ricerca, sia clinica che di base, il FARM sviluppa, in accordo con gli organi istituzionali dell'ISS, con il Ministero della Salute, con l'AIFA e con le Autorità Sanitarie Regionali, attività di ricerca clinica su terapie innovative

Rapporti ISTISAN 16/17

e strategie terapeutiche a grande impatto di sanità pubblica. Quest'attività viene svolta in collaborazione con gli altri Dipartimenti e Centri dell'ISS e con i più avanzati centri di ricerca clinica e farmacologica nazionali (IRCCS, Università, ASL e Ospedali, Società scientifiche, Enti di ricerca pubblici e privati) e internazionali in modo da creare reti clinico-terapeutiche e dipartimenti funzionali ai quali l'Istituto potrà fornire servizi di supporto e coordinamento. Per incrementare la ricerca clinica nazionale pubblica il FARM si propone di potenziare la ricerca clinico-farmacologica in Italia fin dalle fasi precoci di sviluppo di una nuova molecola e di sviluppare piani di ricerca autonomi, non condizionati da logiche esclusivamente di mercato. L'attività di ricerca del FARM è principalmente orientata verso le seguenti aree cliniche: tumori; malattie cardiovascolari e dismetaboliche; malattie neurodegenerative e psichiatriche; patologie del sistema immunitario; AIDS e malattie di origine virale. Le aree prioritarie di intervento, all'interno delle aree cliniche, includono la salute del bambino, della donna e dell'anziano; la farmacogenomica e la farmacogenetica; la farmacoresistenza; l'aging e fattori di longevità; la farmacodipendenza, tossicodipendenza, sostanze d'abuso; lo sviluppo di farmaci innovativi e di bioterapie. Per quanto riguarda gli aspetti metodologici, lo sforzo del FARM è indirizzato verso la promozione della ricerca traslazionale, verso studi su strategie terapeutiche innovative; sui farmaci e le terapie per i quali non si dispone di informazioni sufficienti; sui farmaci orfani e studi sulle nuove indicazioni; studi comparativi e sulle associazioni e combinazioni di farmaci; studi a lungo termine sull'appropriatezza terapeutica, gli aspetti di costo-efficacia e sulla qualità della vita. Infine, FARM è attivamente impegnato a livello di ricerca su diversi aspetti che riguardano la salute globale. In particolare, mette le sue competenze al servizio di un obiettivo alto come la lotta alle disuguaglianze che sussistono nel nostro Paese e nel mondo. Gli obiettivi prioritari di questo particolare impegno del FARM hanno riguardato l'innovazione nella ricerca di base e nella ricerca clinica per favorire il progresso nell'assistenza sanitaria e nel trattamento medico delle popolazioni interessate e il rafforzamento dei sistemi sanitari locali e promuovere lo sviluppo sanitario attraverso la ricerca operativa. Questa attività, condotta da un gruppo di lavoro direttamente coordinato dalla Direzione del Dipartimento, ha riguardato, in *partnership* con diversi centri di ricerca italiani e africani, numerosi aspetti relativi all'accesso alle cure per l'HIV/AIDS nel Sud del Mondo (in particolare in Uganda, partecipando allo studio europeo Earnest; in Malawi, studiando la prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'HIV, e in Etiopia, mettendo su un grande studio di coorte sul trattamento antiretrovirale).

Resoconto attività 2015

Numerose sono state nel corso del 2015 le attività del Dipartimento del Farmaco, sia quelle istituzionali che quelle di controllo e consulenza per diverse istituzioni del Paese, primi fra tutti il Ministero della Salute, l'AIFA, i NAS e l'Autorità Giudiziaria:

Attività di controllo e consulenza

La valutazione delle caratteristiche chimiche e della purezza dei medicinali (incluse le specialità, i prodotti generici, i medicinali magistrali e officinali e quelli derivati dalle piante medicinali), dei prodotti di erboristeria, dei presidi medico-chirurgici e dei prodotti cosmetici; il monitoraggio delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con prodotti di nuova istituzione; la farmacovigilanza; la farmacovigilanza sui medicinali dopo la loro immissione in commercio; gli accertamenti sperimentali per la verifica della qualità dei medicinali e quelli conseguenti a segnalazioni di difetti e di reazione avverse; gli accertamenti ispettivi sull'osservanza delle GLP e delle GMP; la consulenza tecnico-scientifica per il Ministero della Salute, l'AIFA e per

Rapporti ISTISAN 16/17

l'Agenzia europea di registrazione dei farmaci (EMA); la valutazione di dossier registrativi per quanto attiene alla qualità, sicurezza d'uso ed efficacia dei medicinali in relazione alle procedure centralizzate europee e alle norme di mutuo riconoscimento; l'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con farmaci di nuova istituzione (Fase I) e terapie innovative.

In aggiunta a queste attività, si segnalano: lo studio sulla sicurezza e la qualità dei prodotti cosmetici in commercio mediante attività di valutazione e controllo, sia a livello nazionale che europeo; il coordinamento del Segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana punto di riferimento nazionale per il Segretariato della Farmacopea Europea; l'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga e attività di rilevazione e di informazione ai cittadini sui danni relativi all'uso e all'abuso di tali sostanze; l'informazione ed educazione ai cittadini sul buon uso del farmaco e delle terapie disponibili; le attività di formazione degli operatori sanitari sul corretto impiego di farmaci e terapie; la messa a punto di linee guida e protocolli terapeutici; gli studi sull'appropriatezza terapeutica, sulla qualità della vita e di farmaco-economia; la partecipazione attiva di esperti del Dipartimento ai lavori di organismi nazionali e internazionali, compresi quelli relativi ai piani di intervento e alle iniziative socio-sanitarie per facilitare l'accesso a farmaci e alle terapie nei Paesi del sud del mondo.

Attività di ricerca

Il Dipartimento del Farmaco ha integrato queste attività, che si rinforzano vicendevolmente, all'interno dei 14 reparti nel quale è suddiviso, che hanno realizzato ricerche di alto livello nei seguenti settori:

- Costruzione di anticorpi monoclonali umani in forma di *single chain fragment variable* (scFv) da librerie fagiche come piattaforma biotecnologica per l'isolamento e la produzione di anticorpi neutralizzanti da utilizzare in terapie passive verso patologie infettive conosciute ed emergenti.
- Delucidazione dei processi molecolari che sono alla base del meccanismo d'azione dei farmaci cardiovascolari.
- Identificazione di nuovi target terapeutici e nuove strategie antitumorali basate sullo studio del micro-ambiente tumorale.
- Studio del potenziale patogenetico e del valore diagnostico degli esosomi tumorali.
- Studio e identificazione strutturale di sostanze naturali di origine vegetale, in particolare di metaboliti secondari da piante utilizzate nelle medicine tradizionali, per trovare una rispondenza tra i principi attivi isolati e il "tradizionale uso medicinale" e per lo sviluppo di nuovi farmaci.
- Caratterizzazione chimica quali-quantitativa dei componenti noti e non-noti delle droghe vegetali per delineare una "impronta digitale" (*fingerprint*) della specie botanica allo studio in relazione a prodotti a base di erbe presenti sul mercato.
- Studio e applicazione dei principi delle medicine tradizionali nello sviluppo di terapie personalizzate.
- Definizione dei meccanismi molecolari e cellulari di prodotti naturali di origine microbica, in particolare tossine batteriche, allo scopo di individuare potenziali nuovi farmaci per patologie legate a processi neurodegenerativi e al cancro.
- Ottimizzazione di strategie preventive e terapeutiche per le infezioni virali, con particolare riferimento all'infezione da HIV, nel nostro Paese e nei Paesi con risorse limitate.
- Conduzione di studi clinici controllati e di coorte, di progetti di farmacovigilanza e di studi immuno-virologici.
- Studio dei meccanismi patogenetici delle malattie nell'età evolutiva.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Identificazione di nuovi sistemi ligando/recettore coinvolti nel controllo del dolore/infiammazione, in malattie del Sistema Nervoso Centrale (epilessia, disturbi psichiatrici) e in patologie degenerative dell'età pediatrica. Definire nuove metodologie per le sperimentazioni cliniche in età evolutiva.
- Valutazione dell'efficacia e della sicurezza di farmaci psicoattivi utilizzati in età evolutiva finalizzata all'ottimizzazione dei dosaggi e delle indicazioni terapeutiche.

Descrizione dei Reparti

Reparto Farmaci antitumorali

Missione

Gli studi seguenti hanno come obiettivo principale l'identificazione di nuovi target terapeutici e nuove strategie antitumorali:

- studio dei meccanismi alla base delle alterazioni del traffico vescicolare e del pH intracellulare dei tumori.
- Studio del processo di acidificazione del micro-ambiente tumorale.
- Studio del potenziale patogenetico e del valore diagnostico degli esosomi tumorali.

Attività di ricerca

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

Attività istituzionali e di controllo

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

Reparto Farmacodipendenza, tossicodipendenza e doping

Missione

- Studiare e analizzare gli aspetti epidemiologici, sociologici, farmacologici e clinici legati all'uso, abuso e/o misuso di sostanze.

Rapporti ISTISAN 16/17

Attività di ricerca

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

Attività istituzionali e di controllo

- Vigilanza doping.
- Controllo farmaci inseriti nelle tabelle sostanze stupefacenti.
- Programma Nazionale di Valutazione Esterna di Qualità delle Droghe nei Capelli (HAIRVEQ).
- Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga.

Reparto Farmacogenetica, farmacoresistenza e terapie sperimentali

Missione

Caratterizzare i meccanismi della resistenza multipla ai farmaci (MDR) che rendono le cellule tumorali non più suscettibili al trattamento chemioterapico e individuare terapie innovative su base biotecnologica per la diagnosi e la cura dei tumori a fenotipo MDR. Disegno e costruzione di anticorpi monoclonali umani in forma di *single chain fragment variable* (scFv) da librerie fagiche come piattaforma biotecnologica per l'isolamento e la produzione di anticorpi neutralizzanti da utilizzare in terapie passive verso patologie infettive conosciute ed emergenti.

Attività di ricerca

- Caratterizzazione strutturale, funzionale e genica dei meccanismi di azione che influenzano l'efficacia dei farmaci, inclusa l'identificazione di agenti non-tossici capaci di revertare il fenotipo MDR di tumori farmaco resistenti e rendere nuovamente sensibili i tumori al trattamento farmacologico.
- Terapie innovative antitumorali costituite da proteine di fusione e anticorpi monoclonali specifici con agenti ad elevata citotossicità e combinazioni anticorpo/farmaco per rendere maggiormente efficaci i trattamenti nei confronti di tumori solidi e/o naturalmente resistenti alla chemioterapia corrente. Disegno e costruzione di radioimmunodiagnosi radioimmunoterapie antitumorali mirate mediante la combinazioni di anticorpi monoclonali con radionuclidi specifici.
- Messa a punto e utilizzo di modelli tumore umano-topo SCID per test pre-clinici sulla efficacia di nuovi approcci terapeutici anti-tumorali, incluse immunoterapie adottive.

Attività istituzionali e di controllo

- Valutazione di dossier nell'ambito dell'attività di esperto sulla qualità di prodotti biologici e biotecnologici prima della fase sperimentale sull'uomo (Fase I).
- Collaborazioni alle ispezioni di siti destinati allo sviluppo di farmaci biotecnologici.
- Sviluppo di linee guida e realizzazione di monografie nazionali e internazionali per la produzione, l'uso e la commercializzazione di prodotti di derivazione biotecnologica/cellulare somatica/genica.
- Autorizzazioni in deroga per l'uso di modelli animali.
- Attività brevettuale con particolare riferimento alla identificazione di anticorpi monoclonali che includono frammenti anticorpali in forma di scFv.

Rapporti ISTISAN 16/17

Reparto Farmacologia cardiovascolare

Missione

Il Reparto svolge un duplice compito, scientifico e tecnico-istituzionale. Il primo ha come obiettivo primario quello di individuare nuove strategie terapeutiche per il trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia. Il secondo comprende una serie di attività di consulenza e controllo che concernono la sicurezza dei farmaci destinati alla sperimentazione clinica.

Attività di ricerca

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

Progetti di ricerca

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

Attività di controllo e valutazione

- Valutazione dei dossier di medicinali da ammettere alla sperimentazione clinica di fase I (comma c DPR 439/2001, DL.vo 211/2003, DL.vo 200/2007).
- Valutazione delle richieste di autorizzazioni in deroga alla sperimentazione animale.

Reparto Farmacologia del sistema nervoso centrale

Missione

- Identificare e sviluppare nuove strategie terapeutiche per il trattamento delle malattie neurologiche e psichiatriche.
- valutare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci in sperimentazione clinica.
- effettuare la sorveglianza post-marketing dei farmaci utilizzati per il trattamento delle malattie neurologiche e psichiatriche.

Attività di ricerca

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

Attività istituzionali e di controllo

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

Rapporti ISTISAN 16/17

Reparto Farmacologia e terapia delle malattie da virus

Missione

Ottimizzare le strategie preventive e terapeutiche per le infezioni virali, con particolare riferimento all'infezione da HIV, nel nostro Paese e nei Paesi con risorse limitate.

L'attività viene effettuata mediante la conduzione di studi clinici controllati e di coorte, di progetti di farmacovigilanza e di studi immuno-virologici.

Attività di ricerca

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

Attività istituzionale

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

Reparto Farmacologia molecolare e cellulare

Missione

Il Reparto svolge attività di ricerca principalmente indirizzata a delucidare i processi molecolari che sono alla base del meccanismo d'azione dei farmaci.

Obiettivi e attività di ricerca

- Codificare e validare nuovi metodi sperimentali e teorico-quantitativi per misurare il grado di selettività funzionale (biased agonism) in molecole attive sui recettori associati a G proteine.
- Sviluppare nuovi sistemi di indagine per misura diretta delle interazioni proteina-proteina in cellule viventi per individuare composti dotati di selettività funzionale nei confronti delle vie di trasduzione mediate da arrestine e G proteine.
- Applicare queste metodologie per identificare nuove molecole attive sui recettori delle prokineticine. Queste citochine di recente scoperta intervengono in un'ampia gamma di effetti fisiopatologici e attivano due recettori capaci di stabilire multiple interazioni con diversi tipi di G proteine e arrestine.

Rapporti ISTISAN 16/17

Attività scientifica

L'attività scientifica del Reparto si svolge in collaborazione con vari gruppi di ricerca nazionali e internazionali.

Reparto Farmacopea, qualità dei farmaci chimici, sicurezza dei prodotti cosmetici*Missione*

- Garantire la sicurezza e la qualità dei prodotti cosmetici in commercio mediante attività di valutazione e controllo, sia a livello nazionale che europeo.
- Controllo su specialità medicinali ad uso umano in conformità al Decreto 27/2/2001.
- Attività di Segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana.

Attività di ricerca

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

Attività istituzionale

- Cosmetici
 - Analisi di revisione di seconda istanza relative a prodotti cosmetici come da Legge 713, 11 ottobre 1986.
 - Indagini analitiche correlate a fenomeni di contraffazione cosmetica.
 - Parere, su richiesta del Ministero della Salute, relativamente agli elenchi delle sostanze e dei prodotti impiegati nella preparazione dei cosmetici.
 - Valutazioni tecniche, su richiesta del Ministero della Salute, per l'adozione di metodi di analisi necessari per controllare la composizione chimica dei prodotti cosmetici e, se del caso, sulle particolari prescrizioni per la loro conservazione.
 - Partecipazione ai lavori della Commissione PEMSAC a Bruxelles (Piattaforma delle autorità preposte alla sorveglianza del mercato dei prodotti cosmetici negli Stati dell'UE) relativamente a nuove metodiche analitiche da applicare ai prodotti cosmetici.
- Farmacopea
 - Attività di Segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana: riferimento nazionale per i rapporti con il Segretariato della Farmacopea Europea e per tutte le attività inerenti la revisione e pubblicazione della Farmacopea Ufficiale Italiana.
- Farmaci
 - Attività di valutazione e controllo connessa alla presenza di corpi estranei nelle specialità medicinali in conformità al Decreto del Ministero della Salute del 27/2/2001 pubblicato su *Gazzetta Ufficiale* n. 55 del 7/3/2001.
 - Attività ispettiva GMP presso aziende produttrici di sostanze farmacologicamente attive (*Active Pharmaceutical Ingredients, API*) e/o specialità medicinali, nell'ambito dell'accordo di Collaborazione AIFA-ISS.
 - Attività ispettiva BPL, in accordo con il Ministero della Salute, per la verifica della conformità dei Centri di Saggio al DL.vo 50/2007 (*Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 86 del 13/4/2007).

Rapporti ISTISAN 16/17

Reparto Malattie degenerative, invecchiamento e medicina di genere

Missione

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

Attività istituzionale e di controllo:

- Approccio Partecipazione ai lavori di organismi nazionali e internazionali.
- Partecipazione come esperti ai lavori di organismi nazionali e internazionali (EMA).
- Procedure delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con farmaci di nuova istituzione e con terapie innovative (DPR 754/1994 - comma C).
- Autorizzazioni riguardanti la sperimentazione animale (in deroga agli articoli 8-9 del DL 116 del 21/01/92).
- Commissione Terapia cellulare e somatica.
- Sede di Master in Medicina di Genere.

Convenzioni:

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

Reparto Qualità dei farmaci chimici: controllo e valutazione

Missione

- Svolgere attività di ricerca, valutazione e controllo sulla qualità dei medicinali per uso umano, sia a livello nazionale che nell'ambito delle attività connesse con la Rete Europea dei Laboratori Ufficiali di Controllo dei Farmaci.
- Coordinare le attività relative alla propria funzione con il programma annuale di farmacovigilanza.

Attività di ricerca

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

Attività istituzionali e di controllo

- Partecipazione partecipazione ai Gruppi 10B e 10C di Esperti della Farmacopea Europea ed elaborazione di monografie connesse all'attività dei Gruppi stessi.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Partecipazione a studi collaborativi per la definizione di materiali di riferimento della Farmacopea Europea, nell'ambito dell'EDQM.
- Coordinamento dell'attività di valutazione e di controllo della composizione dei medicinali nell'ambito del programma annuale di farmacovigilanza.
- Attività di valutazione e di controllo connessa alla presenza di difetti nelle specialità medicinali.
- Valutazione di dossier per l'ammissibilità alla sperimentazione clinica di Fase I;
- Coordinamento dell'attività di valutazione di dossier di registrazione per medicinali in fase di autorizzazione sia nazionale sia europea.
- Attività di controllo connesse alla Rete Europea dei Laboratori Ufficiali di Controllo dei Medicinali (EDQM-OMCL) relativamente ai farmaci chimici per uso umano.
- Partecipazione ai lavori di organismi nazionali e internazionali.

Reparto Qualità dei farmaci chimici. Unità anticontraffazione

Il Reparto svolge attività di valutazione, controllo e ricerca inerente alla qualità dei farmaci di origine chimica per uso umano e partecipa alle attività di IMPACT Italia, la task-force nazionale per la lotta alla contraffazione farmaceutica.

Missione

- Partecipare al programma annuale di farmacovigilanza.
- Monitorare e valutare il fenomeno della contraffazione farmaceutica in Italia e studiare idonee azioni di contrasto.
- Coordinare le attività di controllo connesse alla rete europea dei Laboratori Ufficiali di Controllo dei Medicinali relativamente ai farmaci chimici per uso umano (OMCL-EDQM).

Attività di ricerca

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

Attività di valutazione e di controllo

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

Rapporti ISTISAN 16/17

- Coordinamento delle attività di controllo connesse alla rete europea dei Laboratori Ufficiali di Controllo dei Medicinali relativamente ai farmaci chimici per uso umano (OMCL-EDQM).
- Attività di valutazione dei dossier regolativi di Procedure Europee Centralizzate e stesura dell'*Assessment Report* per l'immissione in commercio di un farmaco.
- Attività di valutazione dei dossier regolativi di Procedure Europee per l'immissione in commercio di un farmaco (Procedure Decentrate e di Mutuo Riconoscimento) e delle richieste di variazione di Tipo II dei dossier regolativi.
- Attività di valutazione della parte chimico-farmaceutica dei dossier per l'autorizzazione alla sperimentazione clinica (Comma C).
- Attività di valutazione della parte chimico-farmaceutica di dossier regolativi di procedure nazionali per l'immissione in commercio di Radiofarmaci.
- Espressione di pareri su linee guida EMA nuove o in revisione.
- Partecipazione ai lavori di organismi internazionali e nazionali e Commissioni: OMCL network; Commissione Consultiva del Farmaco Veterinario; Gruppo tecnico di lavoro ai sensi dell'art. 7 DM 15 luglio 2004; Gruppo di lavoro nazionale sui farmaci contraffatti (IMPACT Italia) istituito con determinazioni AIFA del 4 aprile 2007 e del 30 aprile 2008 e collaborazione con organismi internazionali (WHO, CoE, EDQM); Gruppo di Lavoro Radiofarmaci dell'AIFA; Tavolo di lavoro con le Istituzioni pubbliche (D.G. per la lotta alla contraffazione – UIBM, Ministero dello Sviluppo Economico).

Reparto Ricerca per la salute del bambino

Il Reparto si occupa di:

- studi sui meccanismi patogenetici delle malattie nell'età evolutiva.
- Caratterizzazione di malattie ad elevato impatto sociale quali malattie del sistema nervoso centrale, malattie infiammatorie e degenerative, malattie oncologiche, al fine di sviluppare: i) conoscenze trasferibili all'applicazione medica; ii) metodologie diagnostiche innovative; iii) strategie terapeutiche per il trattamento di malattie dell'età evolutiva.
- Identificazione di nuovi sistemi ligando/recettore coinvolti nel controllo del dolore/infiammazione, in malattie del Sistema Nervoso Centrale (epilessia, disturbi psichiatrici) e in patologie degenerative dell'età pediatrica. Definire nuove metodologie per le sperimentazioni cliniche in età evolutiva.
- Valutazione dell'efficacia e della sicurezza di farmaci utilizzati come *off-label* in età evolutiva finalizzata all'ottimizzazione dei dosaggi e delle indicazioni terapeutiche. Studi di confronto con farmaci generici in modelli sperimentali di malattie dell'età evolutiva.

Attività di ricerca

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

Attività istituzionali e di controllo

- Analisi del rapporto rischio/beneficio in farmacologia.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Linee guida per registrazioni multistato.
- *Assessment reports*.
- Comma C.
- Autorizzazioni per la sperimentazione animale.
- Studio di effetti avversi di farmaci.

Reparto Sostanze naturali, medicine tradizionali

Missione

- Studio e identificazione strutturale di sostanze naturali di origine vegetale, in particolare di metaboliti secondari da piante utilizzate nelle medicine tradizionali, per trovare una rispondenza tra i principi attivi isolati e il “tradizionale uso medicinale” e per lo sviluppo di nuovi farmaci.
- Studio dei fondamenti e delle metodiche in uso nelle medicine tradizionali.
- Caratterizzazione chimica quali-quantitativa dei componenti noti e non-noti delle droghe vegetali per delineare una “impronta digitale” (*fingerprint*) della specie botanica allo studio in relazione a prodotti a base di erbe presenti sul mercato.
- Studio e applicazione dei principi delle medicine tradizionali nello sviluppo di terapie personalizzate.
- Definizione dei meccanismi molecolari e cellulari di prodotti naturali di origine microbica, in particolare tossine batteriche, allo scopo di individuare potenziali nuovi farmaci per patologie legate a processi neurodegenerativi e al cancro.

Attività di ricerca

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

Attività istituzionale e di controllo

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

Rapporti ISTISAN 16/17

Reparto Valutazione pre-clinica dei farmaci e sperimentazioni cliniche di Fase I

Missione

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

Attività di ricerca

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

Attività istituzionali e di controllo

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

Attività ispettive

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

Attività di valutazione/controllo

- Valutazione del modulo IV (Non Clinica) del *Common Technical Document* (CTD) di prodotti medicinali nell'ambito della registrazione europea dei farmaci (EMA).
- Valutazione del modulo IV (Non Clinica) di prodotti in registrazione nazionale per l'immissione in commercio (AIC) inclusi eventualmente quelli di natura vegetale (AIN).
- Stesura dei rapporti di valutazione per sperimentazioni cliniche di Fase I (DPR 439/2001, DL.vo 211/2003 e DL.vo 200/2007).
- Partecipazione ai lavori dei gruppi tecnici dell'EMA (*Safety Working Party*, SWP) dell'*OECD Test Guideline Program* e del Centro Europeo per la Convalida dei Metodi Alternativi (ECVAM).
- Programma ISS Alleanza contro il cancro, sviluppo di documenti *Consensus*, di linee guida e documenti divulgativi sugli aspetti regolatori relativi a studi clinici di Fase I - *First-in-Man*.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Pareri su richieste di autorizzazione alla sperimentazione animale (DL.vo 116/1992).
- Pareri in merito agli aspetti farmaco-tossicologici e alla classificazione di campioni di derivazione vegetale in ambito nazionale (per il Ministero della Salute e per le Autorità giudiziarie) e internazionale (EMA).
- Attività di Controllo sperimentale, secondo procedure di qualità, delle reazioni avverse ai farmaci e della tossicità di preparazioni che hanno provocato effetti tossici di incerta eziologia.

Rapporti ISTISAN 16/17

DIPARTIMENTO DI MALATTIE INFETTIVE, PARASSITARIE E IMMUNOMEDIATE

Il Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate (MIPI) ha la missione di combattere le malattie infettive causate da qualsiasi agente, introdotto e diffuso sia naturalmente che intenzionalmente, nonché di studiare le patologie da disregolazione del sistema immunitario.

I maggiori temi di ricerca affrontati riguardano:

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

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

A tal fine, il Dipartimento è organizzato in 12 Reparti, il COA, una Unità Operativa “Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione (UO RCF)” collocata all’interno della Direzione del Dipartimento, diverse unità progettuali e Centri di riferimento, Servizi e Segreterie, che svolgono un lavoro integrato e multidisciplinare. I risultati delle ricerche, eseguite anche attraverso numerose collaborazioni esterne, nazionali e internazionali, finanziate dall’ISS stesso ma soprattutto da altre organizzazioni, sono messi a disposizione delle diverse Istituzioni, dal Ministero della Salute alle altre Autorità Sanitarie nazionali e internazionali.

Il MIPI si adopera affinché la lotta alle malattie infettive e parassitarie (ivi comprese le malattie tropicali neglette e della povertà), alle allergie e ai disordini autoimmunitari sia sempre più qualificata dal punto di vista scientifico e impostata sui rigorosi criteri della *evidence-based* medicine, alla luce dei più recenti progressi nella ricerca biomedica. Complementari alle attività di ricerca sono le attività di sorveglianza, diagnosi, consulenza e pareri, nonché le attività di prevenzione e di comunicazione. A tal proposito è opportuno sottolineare che, all’interno del MIPI, si trovano diversi Centri di Riferimento nazionali, sopranazionali e internazionali (in particolare della WHO e dell’ECDC) per la lotta alle malattie infettive.

Resoconto attività 2015

Nel 2015, il Dipartimento ha elaborato e partecipato con i propri ricercatori e tecnici a Programmi di ricerca nazionali e internazionali, nonché a Commissioni di lavoro, per lo più nell’ambito del Ministero della Salute e di organismi di sanità pubblica internazionali.

Il Dipartimento MIPI ha anche eseguito formazione interna ed esterna per i propri dipendenti e per soggetti di altre amministrazioni pubbliche o private.

Il MIPI pubblica i risultati delle proprie ricerche su riviste internazionali qualificate e mette a disposizione di partner pubblici e privati quei prodotti o tecnologie brevettate che conseguono a tali risultati.

Rapporti ISTISAN 16/17

Le attività del Dipartimento MIPI, nel corso del 2015, si sono articolate all'interno di due gradi aree:

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

Attività di sorveglianza e sanità pubblica

In anni recenti, il MIPI è stato particolarmente impegnato nell'identificazione di focolai epidemici causati da infezioni emergenti e riemergenti, contribuendo al controllo degli stessi. In particolare, si ricordano gli studi e gli interventi attuati nel settore delle infezioni in terapia intensiva, nell'epidemia comunitaria sostenuta da *virus chikungunya*, dell'ondata pandemica sostenuta dal virus dell'influenza A/H1N1 variante suina.

Nel corso dell'ultimo anno, sono state affrontate diverse emergenze, dalla meningite meningococcica ai virus *West Nile* e *Zika*. In particolare, l'emergenza causata dalla meningite meningococcica di sierogruppo C in un'area ristretta della Toscana che include Firenze, Empoli, Prato e Pistoia ha determinato rilevanti problemi di sanità pubblica. Il Dipartimento MIPI, attraverso un accordo formale di collaborazione, ha supportato la Regione Toscana nella gestione del focolaio, confermando le diagnosi, effettuando l'analisi completa del genoma dei germi isolati, e suggerendo appropriate strategie vaccinali.

Un compito importante viene svolto dai Centri di Riferimento Nazionali, in gran parte finanziati da CCM, attivi nella sorveglianza di MIB, antibiotico resistenza, TBC, legionella, arbovirus, morbillo, influenza, HIV, MST, ecc.

Ricerca traslazionale

Nel corso dell'ultimo anno sono continuate le attività di ricerca sperimentale e traslazionale finanziate nell'ambito del progetto di ricerca finalizzato del Ministero della Salute, della EU (FP7) e della Fondazione Bill Gates. I progetti in corso nel 2015 sono Heracles (FP7) e Malaria (Bill Gates).

Attività dell'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione (UO RCF)

L'UO RCF è composta da medici, psicologi, esperti in comunicazione, legali e collaboratori tecnici di ricerca che svolgono la loro attività nelle aree della ricerca, della prevenzione, della formazione, della consulenza e del coordinamento reti.

Attività di ricerca

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

Attività di prevenzione

- Servizio nazionale di counselling telefonico "Telefono Verde AIDS e IST – 800.861.061" che dal lunedì al venerdì dalle ore 13.00 alle ore 18.00 eroga in italiano, inglese e francese, informazioni scientifiche, aggiornate e personalizzate sull'infezione da HIV, sull'AIDS e sulle altre IST, fornite attraverso un colloquio specialistico mirato, nonché attraverso il contatto Skype. Un consulente in materia legale risponde il lunedì e il giovedì dalle ore 14.00 alle ore 18.00. La media annua di telefonate è di circa 20.000.
- Gestione di profili online che, utilizzando il WEB 2.0 e il *Social Media Marketing*, incentivano interventi di prevenzione al fine di promuovere comportamenti rispettosi

Rapporti ISTISAN 16/17

della salute. Sito WEB www.uniticontrolaids.it, Twitter @UniticontrolAIDS, YouTube "uniticontrolaids", Skype "uniticontrolaids", Campagne Google ADWords.

- Supporto nelle Campagne informativo-educative del Ministero della Salute.
- Interventi di educazione alla salute relativamente alla prevenzione delle infezioni sessualmente trasmesse rivolti a studenti di Scuole medie inferiori, superiori e di Università.
- Interventi mirati alla tutela della salute e alla prevenzione delle Malattie Infettive nei migranti con particolare riferimento agli aspetti comunicativo-relazionali attraverso la messa a punto di modelli operativi.

Attività di formazione

- Percorsi formativi di aggiornamento/perfezionamento, intra ed extramurali, su tematiche riguardanti la comunicazione efficace e il *counselling*, *vis à vis* e telefonico in ambito sanitario, con particolare riferimento alla Malattie Infettive rivolti ad operatori dell'SSN, di Organizzazioni Non Governative (ONG), di Associazioni di Volontariato (AV) e di organismi internazionali. Tale attività si svolge sull'intero territorio nazionale.
- Coordinamento di percorsi formativi *blended* (formazione de visu e Formazione A Distanza - FAD) mirati alla prevenzione della violenza di genere e alla creazione di reti territoriali impegnate nel contrasto del fenomeno.

Attività di consulenza

- Consulenza scientifica in ambito governativo e non, su tematiche inerenti la prevenzione delle Malattie Infettive nella popolazione generale e in target specifici.
- Consulenza tecnico-scientifica per l'organizzazione e la gestione di servizi di *counselling vis à vis* e telefonico presenti all'interno di strutture pubbliche, organizzazioni non governative e associazioni di volontariato, su tematiche sanitarie emergenti.
- Consulenza specialistica per il Ministero della Salute su tematiche riguardanti la comunicazione efficace e il *counselling vis à vis* e telefonico nell'ambito delle Malattie Infettive.

Coordinamento Reti

- *National Focal Point-Infectious Diseases and Migrant*, network di oltre 80 esperti su tematiche inerenti la salute delle persone non italiane, impegnati in strutture pubbliche e non, presenti in 13 regioni del Nord, Centro e Sud Italia.
- ReTe AIDS, network di 19 servizi telefonici governativi e non, impegnati nell'ambito dell'informazione/counselling telefonico sull'infezione da HIV e sulle IST presenti sul territorio nazionale.
- Rete Odontoiatria pubblica e HIV, network territoriale di odontoiatri operanti all'interno di strutture pubbliche verso cui tutti gli operatori sanitari possano indirizzare le persone con infezione da HIV, che necessitano di cure dentali.

Descrizione dei Reparti

Reperto Epatiti virali

Attività di ricerca

Il Reparto ha svolto nel 2015 attività di ricerca nell'ambito della diagnosi, epidemiologia molecolare, prevenzione e terapia delle infezioni da virus dell'epatite.

La caratterizzazione biologica e molecolare dei differenti agenti virali è stata effettuata nell'ambito di specifiche indagini, sia su scala nazionale sia in Paesi in via di sviluppo. In particolare le ricerche sono state inserite nell'ambito delle seguenti linee:

Rapporti ISTISAN 16/17

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

Attività istituzionali

- Sorveglianza e tipizzazione dell'epatite A in Campania nel corso di un'epidemia da consumo di frutti di mare osservata nel 2015 (su incarico del Direttore dell'ISS in seguito a richiesta formale della Regione Campania lettera di incarico PRE-L-361/15, 12-5-2015).
- Sorveglianza virologica dell'epatite E in Italia. Accordo ISS-Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT).
- Laboratorio di Riferimento Nazionale per la sorveglianza epidemiologica e virologica delle epatiti virali. Circolari del Ministero della Salute del 23-5-2013 (001949-P-23/5/2013 DGPRE) e del 16/12/2014 (0032982-16/12/2014-DGPRES-COD_UO-P) e Circolare della Regione Toscana dell'8/10/2013; Ministero della Salute, CCM-Azioni, 2014).
- Sezione IVD dell'Organismo Notificato 0373: controllo e certificazione dei Dispositivi Medico Diagnostici *in vitro* in base alla Direttiva 98/79/CE e al DL.vo 332/2000 e alle CTS 2009/565/EC del 3/2/2009.
- Determinazioni diagnostiche particolari richieste da strutture dell'SSN: rilevamento di marcatori di infezione e tipizzazione molecolare dei virus dell'epatite A, B, C ed E in pazienti con infezione virale.
- Studi nazionali di valutazione esterna di qualità di diagnostici per le epatiti virali.
- Partecipazione a commissioni/gruppi di lavoro in qualità di esperti.
- Pareri.

Pareri e risposte protocollati

- Richiesta comunicazione esito tipizzazione ceppo virale HAV e riconducibilità del medesimo all'assunzione frutti di bosco surgelati della Ditta Green Ice s.p.a. Privato Protocollo archivio 321 del 09/01/2015 (protocollo MIPI 0000011 del 12/1/2015).
- Richiesta esito tipizzazione HAV da A.O. Spedali Civili di Brescia
- Protocollo archivio 1047 del 19/01/2015 (protocollo MIPI 0000054 del 20/1/2015).
- Richiesta esiti individuali nominali relativi all'evento epidemico HAV dal Dipartimento Scienze Cliniche e Sperimentali – Università degli Studi di Brescia.
- Protocollo archivio 4964 del 23/02/2015 (protocollo MIPI 0000210 del 24/2/2015).
- Relazione sul metodo di analisi utilizzato da Genoma per l'indagine prenatale offerta con prodotto Prenatal Safe.- richiesta dalla Procura della Repubblica presso il Tribunale Ordinario Roma. Protocollo archivio 7919 del 23/03/2015 (protocollo MIPI 0000340 del 24/3/2015).
- Richiesta sequenziamento del gene VP1-2A da CRIVIB-ISS

Rapporti ISTISAN 16/17

- Protocollo MIPI 0000418 dell'8/4/2015.
- Richiesta di patrocinio Workshop “ICE – Insieme Contro l'Epatite” 27-28 novembre 2015 da Presidenza-Segreteria Generale Tecnica, ISS
- Protocollo MIPI 0000660 del 22/5/2015.
- Richiesta di patrocinio Programma Nazionale per la tutela sociale e legale dei diritti per le persone affette da epatite C da Presidenza-Segreteria Generale Tecnica, ISS
- Protocollo MIPI 0000871 del 26/6/2015.
- Richiesta di patrocinio XVI Evento Annuale Trisocietario Gastroenterologico Laziale AIGO-SIED-SIGE ROMA 11-12 dicembre 2015 da Presidenza-Segreteria Generale Tecnica, ISS
- Protocollo MIPI 0001013 del 24/7/2015.
- Richiesta determinazione di anticorpi anti-HEV da ASL Viterbo
- Protocollo archivio 30937 del 19/10/2015 (protocollo MIPI 0001387 del 20/10/2015).
- Richiesta risultati analisi campione biologico per sorveglianza epatite A da S.O.S. Direzione Medica dei Presidi, Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia
- Protocollo archivio 35410 del 27/11/2015 (protocollo MIPI 0001571 del 30/11/2015).
- Richiesta informazioni dispositivi medici diagnostici *in vitro* (kit diagnostico per marcatura tumorale non PSA) da CNA SERVIZI srl – CAF Imprese
- Protocollo archivio 1641 del 21/01/2015 (protocollo MIPI 0000077 del 22/1/2015).
- Richiesta integrazione domanda di Rinnovo dell'autorizzazione dell'ON 0373 ISS Sezione DMDV Dip. MIPI da Dir. Gen. dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico- Ministero della Salute.
- Protocollo archivio 2407 del 28/01/2015 (protocollo MIPI 0000103 del 28/1/2015).
- Richiesta informazioni su certificazione CE-IVD dei dispositivi per test su blocchi di tessuto FFPE da MediQuasar.
- Protocollo archivio 6646 del 11/03/2015 (protocollo MIPI 0000299 del 12/3/2015).
- Richiesta informazioni documentazione necessaria per ottenere certificazione dispositivi autodiagnostici.
- Protocollo archivio 11842 del 28/04/2015 (protocollo MIPI 0000532 del 29/04/2015).
- Richiesta informazioni marcatura CE per il Sistema per il lavaggio di sospensioni cellulari (sangue, liquidi corporei) tramite sedimentazione (centrifugazione)
- Protocollo archivio 13018 del 07/05/2015 (protocollo MIPI 0000585 del 11/05/2015)
- Richiesta informazioni marcatura CE dispositivi diagnostici da CNA SERVIZI srl – CAF Imprese
- Protocollo archivio 15307 del 25/05/2015 (protocollo MIPI 0000682 del 27/5/2015)
- Rapporto di Valutazione del Fascicolo Tecnico del Dispositivo medico diagnostico *in vitro*: Rely-AMPChlamidia Trachomatis, da NUREX srl
- Protocollo archivio 14021 del 14/09/2015 (protocollo MIPI 0000638 del 19/5/2015)
- Richiesta linee guida per marcatura CE per prodotto per autodiagnosi (hCG su sangue) da Nowdx
- Protocollo archivio 27976 del 24/09/2015 (protocollo MIPI 0001240 del 25/9/2015)
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal Presidio Ospedaliero Spirito Santo, Pescara. Certificato N. EPA/117 del 20/2/2015, allegato alla lettera 004201/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal Presidio Ospedaliero Spirito Santo, Pescara. Certificato N. EPA/118 del 20/2/2015, allegato alla lettera 004202/MIPI-DIA1.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal Dipartimento Prevenzione Igiene e Sanità pubblica, USL 2, Lucca. Certificato N. EPA/119 del 26/2/2015, allegato alla lettera 004766/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal UO Malattie Infettive, Ospedale Misericordia, Grosseto. Certificato N. EPA/120 del 4/3/2015, allegato alla lettera 005579/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal UO Malattie Infettive, ARNAS Garibaldi-Nesima, Catania. Certificato N. EPA/121 dell'11/3/2015, allegato alla lettera 005390/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal Azienda Ospedaliera Universitaria, Malattie Infettive, Cisanello Pisa. Certificato N. EPA/122 dell'11/3/2015, allegato alla lettera 006269/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal Presidio Ospedaliero Spirito Santo, Pescara. Certificato N. EPA/123 del 16/4/2015, allegato alla lettera 009905/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal Presidio Ospedaliero Spirito Santo, Pescara. Certificato N. EPA/124 del 5/5/2015, allegato alla lettera 0012286/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal UO Malattie Infettive, Ospedale Misericordia, Grosseto. Certificato N. EPA/125 del 13/5/2015, allegato alla lettera 0013164/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal UO Malattie Infettive, Ospedale Misericordia, Grosseto. Certificato N. EPA/126 del 13/5/2015, allegato alla lettera 0013165/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal Presidio Ospedaliero Spirito Santo, Pescara. Certificato N. EPA/127 del 16/6/2015, allegato alla lettera 0017282/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal Presidio Ospedaliero Spirito Santo, Pescara. Certificato N. EPA/128 del 16/6/2015, allegato alla lettera 0017283/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal Presidio Ospedaliero Spirito Santo, Pescara. Certificato N. EPA/129 del 16/6/2015, allegato alla lettera 0017284/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di HBV DNA, su campione di siero umano inviato dal UOC Nefrologia, Dialisi e Litotrissia, Ospedale Sandro Pertini, Roma. N. EPA/130 del 2/7/2015, allegato alla lettera 0018736/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal UO Malattie Infettive, Ospedale Misericordia, Grosseto. Certificato N. EPA/131 del 9/7/2015, allegato alla lettera 0019100/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal SOC Medicina Interna 1, Ospedale S. Maria della Misericordia, Udine. Certificato N. EPA/132 del 04/08/2015, allegato alla lettera 0021650/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal UOC. Malattie Infettive, Ospedale S. Antonio, Erice (TP). Certificato N. EPA/133 del 04/08/2015, allegato alla lettera 0022876/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal UO Malattie Infettive, Ospedale Misericordia, Grosseto. Certificato N. EPA/134 del 05/08/2015, allegato alla lettera 0023858/MIPI-DIA1.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dalla Clinica Malattie Infettive, Ospedale S. Maria della Misericordia, Udine. Certificato N. EPA/135 del 5/8/2015, allegato alla lettera 0023859/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal Presidio Ospedaliero Spirito Santo, Pescara, Certificato N. EPA/136 del 24/9/2015, allegato alla lettera 0025931/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal Presidio Ospedaliero Spirito Santo, Pescara, Certificato N. EPA/137 del 24/9/2015, allegato alla lettera 0025933/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal UO Anestesia e Rianimazione, Ospedale Misericordia, Grosseto. Certificato N. EPA/138 del 24/9/2015, allegato alla lettera 0025932/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal UO Malattie Infettive, Ospedale Misericordia, Grosseto. Certificato N. EPA/139 del 6/10/2015, allegato alla lettera 0028857/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal UO Malattie Infettive, Ospedale Misericordia, Grosseto. Certificato N. EPA/140 del 29/10/2015, allegato alla lettera 0031373/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal Presidio Ospedaliero Spirito Santo, Pescara, Certificato N. EPA/141 del 29/10/2015, allegato alla lettera 0031374/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal Presidio Ospedaliero Spirito Santo, Pescara, Certificato N. EPA/142 del 29/10/2015, allegato alla lettera 0031375/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal Presidio Ospedaliero Spirito Santo, Pescara, Certificato N. EPA/143 del 20/11/2015, allegato alla lettera 0034020/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato da Malattie Infettive, Policlinico di Bari, Certificato N. EPA/144 del 20/11/2015, allegato alla lettera 0034021/MIPI-DIA1.
- Rilevamento di IgM anti-HEV e di HEV RNA, su campione di siero umano inviato dal Presidio Ospedaliero Spirito Santo, Pescara, Certificato N. EPA/145 del 21/12/2015, allegato alla lettera 0035995/MIPI-DIA1.

Incarichi istituzionali

- Costituzione Gruppo di lavoro ISS per indagini sull'epidemia di Epatite A in Campania, osservata nel 2015, a supporto della Direzione Regionale per la Tutela della Salute e del Sistema Sanitario Regionale della Regione Campania e dell'IZS del Mezzogiorno. PRE-L-361/15, 12/5/2015.

Partecipazione a commissioni/gruppi di lavoro in qualità di esperti

- Partecipazione in qualità di esperto del Direttore del Reparto Epatiti Virali MIPI-ISS nell'ambito del meeting *1st ECDC Hepatitis E virus expert group meeting*, Stoccolma, 9-10 dicembre 2015.
- Partecipazione del Direttore del Reparto Epatiti Virali, nominato dal Ministero della Salute con D.D. del 6 luglio 2012 e su designazione del Presidente ISS (PRE.04.00 Prot 23/05/2012-0019811), alla riunione del Gruppo di Lavoro per la prevenzione delle epatiti virali. Riunione del 2 marzo 2015, Ministero della Salute, via G. Ribotta 5.
- Partecipazione a riunioni periodiche presso ISS di tre esperti del Reparto Epatiti Virali del Gruppo di Lavoro-ISS per indagini relative alla presenza di virus dell'epatite A e norovirus in molluschi bivalvi prodotti nei Comuni di Bacoli (NA) e Pozzuoli (NA) su

Rapporti ISTISAN 16/17

designazione del Commissario ISS (PRE-C-361/15 del 12/5/2015). Riunioni da aprile a dicembre 2015.

Rapporti inviati al Ministero della Salute o a strutture regionali

- Rapporto finale del Gruppo di lavoro- ISS inviato dal Presidente dell'ISS alla Direzione Regionale per la Tutela della Salute e del Sistema Sanitario Regionale della Regione Campania. Indagine sull'epidemia di Epatite A-Campania, 2015: aggiornamento al 23/12/2015. Prot 14/01/2016-0001106 Class PRE.1.00
- Parere sull'epidemia di Epatite A in Campania del 2015, redatto dal Gruppo di lavoro ISS.

Reparto Epidemiologia

Il Reparto si occupa di studi epidemiologici e sistemi di sorveglianza relativi alla diffusione e delle principali malattie infettive, con particolare riguardo alle malattie della povertà (HIV, tubercolosi, malaria), alle malattie sessualmente trasmesse, e alle malattie infettive emergenti e riemergenti (influenza e altre infezioni respiratorie acute, infezioni trasmesse da vettori). Una particolare competenza di questo Reparto è quella dell'utilizzo di metodi statistici per stimare l'incidenza e la prevalenza di malattie infettive, nonché del loro impatto sui servizi sanitari. Le attività storiche del Reparto Epidemiologia comprendono inoltre il coordinamento dell'*Italian Seroconversion Study*, ovvero una coorte di individui per i quali è nota la data della sieroconversione, che permette di valutare la sopravvivenza delle persone sieropositive e l'effetto di popolazione dei trattamenti antiretrovirali. All'interno del Reparto è anche presente un'unità di bioinformatica, che si occupa prevalentemente di epidemiologia molecolare ed evoluzione microbica. Infine, è rilevante l'impegno internazionale, rappresentato da una serie di studi e interventi eseguiti in Paesi in via di sviluppo e finanziati dalla cooperazione allo sviluppo (MAE) o dalla comunità europea. Il Reparto comprende il Centro Operativo AIDS (COA), all'interno del quale vengono gestiti il Registro Nazionale dei casi di AIDS e il sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV.

Reparto Immunità antinfettiva

Il Reparto si prefigge di studiare il rapporto ospite-patogeno che è alla base della suscettibilità/protezione dalle malattie infettive. Particolare attenzione viene dedicata ai meccanismi immuno-patogenetici e all'identificazione e generazione di nuovi approcci per la diagnosi, prevenzione e la cura delle malattie infettive attraverso strumenti immunologici caratterizzati dalla trasferibilità in tempi brevi dei risultati all'assistenza.

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

In dettaglio le attività possono essere così riassunte:

Rapporti ISTISAN 16/17

- studio della regolazione ed espressione genica associata all'interazione tra sistema immunitario dell'ospite e agente infettivo;
- studio a livello molecolare e cellulare dei meccanismi immunopatogenetici delle malattie infettive;
- studio di strategie vaccinali per l'immunoprofilassi e immunoterapia delle malattie infettive;
- studio del ruolo risposta immunitaria antinfettiva nella patogenesi di malattie degenerative croniche, autoimmuni e allergiche;

Per il conseguimento degli obiettivi sopra elencati vengono messi a punto:

- vaccini, nuovi adiuvanti e sistemi di *delivery* di antigeni;
- test per la valutazione dell'immunogenicità dei vaccini nell'uomo e topo (mucosale e sistemica) e in altri modelli animali di interesse veterinario;
- piattaforme per la predizione dell'immunogenicità di nuovi candidati vaccinali;
- biomarcatori per la diagnosi e follow-up di malattie infettive;
- monitoraggio immunologico e molecolare di efficacia terapeutica e vaccinale nelle malattie infettive;
- nuovi target terapeutici mediante l'analisi dell'interazione ospite-parassita anche attraverso l'utilizzo di Omics.

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

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

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

Reparto Malattie batteriche gastroenteriche e neurologiche

Il Reparto è coinvolto in attività di sorveglianza, diagnosi, patogenesi e genomica delle malattie batteriche dell'apparato gastroenterico e neurologico.

Il Reparto svolge:

- attività di laboratorio di riferimento nazionale per l'SSN ed europeo per l'ECDC di Stoccolma e per l'EFSA su:
 - sorveglianza delle Malattie Batteriche Invasive da *Neisseria meningitidis* ed *Haemophilus influenzae*. Questa attività, mediante l'implementazione di un network con tutte le regioni e PA, sin dal 1994 permette di conoscere le caratteristiche fenotipiche e genotipiche dei ceppi responsabili di meningiti e malattie batteriche invasive riferite ai due principali patogeni al fine di una corretta profilassi vaccinale nel Paese e per un appropriato uso di terapie antibiotiche mirate. La partecipazione attiva nella sorveglianza europea, coordinata dall'ECDC, permette di condividere

Rapporti ISTISAN 16/17

- metodi, risultati e azioni da intraprendere per la corretta prevenzione di malattie così altamente diffusibili.
- Sorveglianza di laboratorio dei patogeni enterici trasmessi da acqua e alimenti con l'obiettivo di seguire la prevalenza delle infezioni da *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Shigella* e *Vibrio* in Italia, di monitorare l'emergenza di particolari sierotipi e/o "cloni" responsabili di infezioni umane, di seguire il fenomeno dell'antibiotico resistenza nei ceppi di origine umana, animale, alimentare e ambientale, di partecipare attivamente ad un sistema di allerta nazionale e internazionale degli episodi epidemici.
 - Sorveglianza dei gonococchi multiresistenti, tipizzazione molecolare, allerta per *outbreak* transnazionali. La partecipazione attiva nella sorveglianza europea, coordinata dall'ECDC, permette di condividere metodi, risultati e protocolli terapeutici.
 - Network europeo per *laboratory-based surveillance activities for pertussis* nell'ambito delle attività del gruppo Eupertstain, supportate dall'ECDC, per l'armonizzazione di protocolli per la diagnosi della pertosse e per la standardizzazione dei metodi per la tipizzazione molecolare dei ceppi isolati con particolare riguardo alle varianti geniche codificanti per la tossina pertussica e la pertactina.
 - Partecipazione al progetto del Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie (CCM), coordinato dal Ministero della Salute e la regione Emilia-Romagna "Sorveglianza delle infezioni da *Clostridium difficile*: aspetti epidemiologici e microbiologici", allo scopo di definire gli aspetti concettuali e operativi di un sistema di sorveglianza delle infezioni da *C. difficile* relativamente agli aspetti epidemiologici e microbiologici.
 - ECDC *Project* per migliorare la capacità di sorveglianza delle infezioni da *Clostridium difficile* dei laboratori europei. Il lavoro svolto dai laboratori nazionali di riferimento è volto a migliorare le capacità diagnostiche dei laboratori ospedalieri di microbiologia per l'identificazione di *C. difficile* e delle sue tossine; distribuire il know how per una tipizzazione dei ceppi attraverso tecniche condivise di PCR-ribotipizzazione; produrre un protocollo avanzato per la sorveglianza delle infezioni da *C. difficile*.
 - Network europeo QUANDHIP – *Quality Assurance Exercises and Networking on the Detection of Highly Infectious Pathogens Executive Agency for Health and Consumers* (EAHC; Agreement QUANDHIP no. 2010 21 02) per la preparazione agli attacchi bioterroristici. Partecipa a *proficiency tests* legati alla identificazione e alla tipizzazione dei batteri patogeni di classe A: *Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*, *Brucella melitensis*, *Brucella abortus*, *Coxiella burnetii*, *Burkholderia pseudomallei* e *Burkholderia mallei*.
- Attività di ricerca sia in ambito nazionale che internazionale sviluppando le seguenti tematiche:
- malattia invasiva da meningococco:
 - o valutazione della relative potency del vaccino antimeningococco B tramite MATS-ELISA;
 - o valutazione della durata di protezione dopo vaccinazione con il vaccino antimeningococco C;
 - o analisi genomiche in caso di *outbreaks*.
 - *Neisseria gonorrhoea* multi resistenti agli antibiotici:

Rapporti ISTISAN (6/17)

- analisi della diversità biomolecolare dei ceppi isolati, in termini di fenotipi o genotipi prevalenti, ma anche di diversi quadri clinici e terapeutici del paziente;
- valutazione della sensibilità agli antibiotici evidenziando le modifiche molecolari responsabili della resistenza.
- *Bordetella pertussis*:
 - diagnosi molecolare rapida tramite realtime PCR;
 - analisi genomica dei ceppi di più recente isolamento per valutare la pressione selettiva esercitata dal vaccino acellulare.
- Malattia invasiva da *H. influenzae*:
 - Studio sulle caratteristiche fenotipiche e genotipiche dei ceppi invasivi di *Haemophilus influenzae* in epoca post-vaccinale, con riguardo sia ai ceppi non capsulati e/o capsulati diversi dal b (non prevenibili mediante vaccinazione), al fine d'identificare caratteristiche di virulenza associate alle loro capacità invasive;
 - studio dei principali genotipi /cloni (caratterizzati mediante MLST) di *H. influenzae* non capsulato circolanti in soggetti con malattia invasiva al fine d'identificare eventuali genotipi emergenti;
 - studio della sensibilità agli antibiotici e analisi dei meccanismi molecolari responsabili della resistenza.
- Studio del fenomeno della multiresistenza e della base molecolare della resistenza agli antibiotici di *Salmonella* ed *Escherichia coli* causa d'infezioni extraintestinali, delle caratteristiche di virulenza associate ai sierotipi maggiormente responsabili di infezioni nell'uomo (*virulotyping*).
- Studio delle caratteristiche di patogenicità di *C. jejuni* al fine di identificare i genotipi circolanti nei serbatoi animali o negli alimenti di origine animale rispetto a quelli che causano infezioni nell'uomo. Studio delle caratteristiche genotipiche di ceppi di *E. coli* causa d'infezioni extraintestinali e resistenti ai fluorochinoloni, ai fini di valutare una possibile origine zoonosica di definiti cloni. Un'accurata identificazione di questi cloni o genotipi consentirebbe di effettuare una mirata valutazione del rischio (*risk assessment*) e di ottimizzare le reti di sorveglianza animale per la ricerca di determinati genotipi negli animali da reddito e negli alimenti destinati all'alimentazione umana.
- Infezione e colonizzazione da patogeni multi-resistenti nell'anziano in residenze sanitarie assistenziali:
 - Studio della frequenza di patogeni multi-resistenti (MDR) quali enterobatteri produttori di β -lattamasi a spettro esteso (ESBL) e/o carbapenemasi e *Clostridium difficile* ipervirulento MDR, in infezioni batteriche in anziani presso Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA);
 - Studio della prevalenza di colonizzazione con patogeni MDR (enterobatteri produttori di β -lattamasi a spettro esteso (ESBL) e/o carbapenemasi, *Clostridium difficile* ipervirulento MDR) in anziani presso RSA;
 - Studio dei principali genotipi di patogeni MDR circolanti in ambito RSA.
- Studio fenotipico e genotipico dei fattori coinvolti nella virulenza di *Clostridium difficile*, tipizzazione dei ceppi, valutazione della sensibilità agli antibiotici e analisi dei relativi meccanismi di resistenza, al fine di identificare e caratterizzare i principali cloni circolanti in ambito nosocomiale ed, in particolare, quelli riconosciuti come particolarmente virulenti, o "ipervirulenti", causa di infezioni gravi, con una più elevata mortalità, maggiori complicanze e recidive. Questi studi permettono di

Rapporti ISTISAN 16/17

identificare il PCR-ribotype di centinaia di ceppi ricevuti da strutture dell'SSN disperse su tutto il territorio nazionale, determinare la loro resistenza agli antibiotici maggiormente associati alle infezioni da *C. difficile* (es. fluoroquinoloni e macrolidi), individuare i ceppi multi-resistenti e investigare i principali fattori di virulenza (es. proteine di superficie e tossine).

- Studio della genomica di batteri Gram negativi di origine nosocomiale e comunitaria per analizzare i meccanismi di resistenza intrinseca e acquisita e per valutare i fattori di patogenicità di cloni batterici gram-negativi prevalenti in ambito nosocomiale e comunitario. L'incidenza e la prevalenza di ceppi batterici resistenti a tutti gli antibiotici è causa di alti tassi di morbilità e mortalità nel nostro Paese. Tra i ceppi più rilevanti da un punto di vista clinico Enterobacteriaceae produttori beta-lattamasi a spettro esteso e/o resistenti ai fluoroquinoloni, carbapenemici e patogeni opportunisti multi-resistenti come *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae*. Questo progetto applica gli approcci tecnologici più innovativi tra quelli disponibili per la diagnosi delle malattie infettive inclusa l'applicazione di analisi genomica e metagenomica. Lo scopo finale è l'identificazione nella cellula batterica di bersagli molecolari da utilizzare per screening diagnostici rapidi e altamente specifici (es. al letto del paziente), identificazione di nuovi bersagli per la progettazione di farmaci antibatterici di nuova generazione da utilizzare contro i batteri multi-resistenti alle terapie convenzionali, identificazione dei veicoli che disseminano resistenza multipla agli antibiotici e dei pattern di virulenza e patogenicità dei cloni epidemici più importanti.
- Pareri e consulenza
- Valutazione dell'efficacia di presidi medico-chirurgici e prodotti biocidi.

Reparto Malattie batteriche respiratorie e sistemiche

Il Reparto si occupa dello studio delle infezioni da batteri gram-positivi (in particolare pneumococco e altri streptococchi, stafilococchi ed enterococchi), legionella, *Mycobacterium tuberculosis* e batteri cosiddetti atipici (*Chlamydia pneumoniae*, leptospire, ecc.) attraverso differenti approcci, ai fini di diagnosi, sorveglianza e controllo.

Le attività principali sono indicate di seguito:

- Diagnostica delle infezioni, basata su tecniche tradizionali (colturali e/o sierologiche) e molecolari (PCR e Real-Time PCR), inclusi diagnostica molecolare e sierologica per patogeni incoltivabili, difficilmente coltivabili, potenziali agenti di bioterrorismo e microrganismi implicati nelle emergenze infettivologiche (es. *Corynebacterium diphtheriae*).
- Tipizzazione degli organismi patogeni, basata su tecniche sierologiche e molecolari (PFGE, MLST e altri metodi basati sul sequenziamento).
- Sorveglianza a livello nazionale di alcune infezioni batteriche di interesse di sanità pubblica, in particolare: della tubercolosi MDR, dell'antibiotico-resistenza, della legionellosi, delle infezioni invasive da *Streptococcus pneumoniae*, delle infezioni invasive da streptococchi di Gruppo A, C, G e neonatali da streptococco di Gruppo B. I dati raccolti a livello nazionale confluiscono, ove richiesto, nelle reti di sorveglianza europee coordinate dall'ECDC.
- Studio dei meccanismi di antibiotico-resistenza, dei loro determinanti e definizione degli elementi genetici, in ceppi di streptococchi, enterococchi e stafilococchi. Determinazione della resistenza di *M. tuberculosis* ai farmaci antitubercolari di prima e seconda linea.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Ricerca di combinazioni di farmaci inibenti/sterilizzanti colture dormienti di *M. tuberculosis* in modelli di infezione *in vitro* ed *ex vivo*.
- Studio dei determinanti di virulenza (produzione di tossine, formazione di biofilm ecc.) che contribuiscono all'insorgenza e gravità della malattia nei patogeni oggetto di sorveglianza. Studio di candidati vaccinali, immunoterapici e/o biomarcatori per *M. tuberculosis*.
 - Ampliamento e mantenimento di una ceppoteca che include ceppi caratterizzati a livello molecolare di specie rilevanti per le attività del Reparto, ceppi antibiotico-resistenti, inclusi ceppi farmaco-resistenti di *M. tuberculosis* e una ampia collezione del genere *Leptospira*.
 - Valutazione di prodotti biocidi, nell'ambito del gruppo di lavoro sui biocidi dell'ISS, e studio dell'impatto dell'uso dei biocidi sull'emergenza di antibiotico-resistenza. Studio *in vitro* dell'attività antimicrobica di peptidi naturali e di sintesi e di oli essenziali. Studio dell'attività di disinfettanti di origine naturale nei confronti di *Legionella*.

Reparto Malattie immunomediate

Nel Reparto si svolgono attività di ricerca, valutazione, controllo e formazione.

Attività di ricerca

Una alterata risposta immunitaria rappresenta il momento patogenetico principale delle malattie allergiche e delle malattie autoimmuni. La risposta immunitaria è inoltre coinvolta, a diversi livelli, nella patogenesi di alcune malattie con componenti immuni/autoimmuni, quali le malattie cardiovascolari ad eziologia aterosclerotica. In questi casi, anche una normale risposta immunitaria generata da "segnali di pericolo" endogeni può concorrere al prodursi del danno tissutale. Infine, una normale risposta immunitaria può rappresentare, in alcune circostanze, un aspetto indesiderato rappresentando, per esempio, il principale ostacolo all'attecchimento degli organi trapiantati. Il Reparto integra varie ricerche in queste aree.

L'attività di ricerca sulle malattie allergiche riguarda in particolare le patologie da ipersensibilità immediata verso allergeni inalanti e alimentari comunemente presenti nell'ambiente. La ricerca in questo settore si focalizza sulla caratterizzazione del potenziale allergenico di componenti vegetali e animali, sullo studio dei meccanismi patogenetici e sullo sviluppo e la valutazione preclinica *in vitro* e *in vivo* di protocolli innovativi di immunoterapia e di immunomodulazione, avvalendosi di modelli murini di sensibilizzazione e anafilassi verso allergeni inalanti e alimentari di rilevanza clinica nella sensibilizzazione spontanea di pazienti allergici. In particolare, è in corso lo studio del potenziale allergenico di specie diverse di parassiti nematodi appartenenti alla Famiglia Anisakidae, mediante lo sviluppo di modelli murini *in vivo* di sensibilizzazione con larve o estratti delle specie esaminate valutando differenti vie di somministrazione. Gli endpoints presi in considerazione includono la risposta anafilattica *in vivo*, la risposta anticorpale (IgE, IgG1, IgG2a specifiche per antigeni del parassita) e la risposta cellulare (proliferazione e produzione di citochine da parte degli splenociti dei topi immunizzati e naive).

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

Sono in corso inoltre studi di bio-monitoraggio dell'inquinamento atmosferico urbano del comune di Firenze, per il suo impatto sulla salute, in riferimento alle malattie respiratorie

Rapporti ISTISAN 16/17

croniche, mediante la caratterizzazione di alcune componenti allergeniche del particolato e la valutazione della sua attività pro-infiammatoria mediante studi *in vitro*.

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

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

Recentemente lo studio della disfunzione endoteliale è stato esteso alla popolazione di pazienti affetti da beta-talassemia. In tali pazienti vengono valutati i livelli plasmatici di marcatori infiammatori e di disfunzione endoteliale e il profilo fenotipico e funzionale di cellule circolanti del sistema immunitario allo scopo anche di valutare l'efficacia dei diversi trattamenti terapeutici nel contrastare l'insorgenza di fenomeni tromboembolici.

È stato ampliato il settore di ricerca sui nanomateriali, in seguito alla notevole espansione delle nanotecnologie in ambito biomedico e sanitario e alla conseguente possibilità che i nanomateriali possano costituire una crescente fonte di rischio sia dal punto di vista ambientale che sanitario, per la valutazione del quale non esistono ancora linee guida armonizzate. L'uso di nanoparticelle (NP) in medicina è una promettente metodologia, ma studi preclinici hanno dimostrato che specialmente nel caso di somministrazione parenterale esse possono interagire con il sistema immunitario interferendo sia positivamente che negativamente sulla risposta immune o esercitando effetti tossici sulle sue componenti cellulari e sulle sue funzioni. In

Rapporti ISTISAN 16/17

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

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

Attività di valutazione e controllo

Controlli di Qualità delle tecniche immunogenetiche per i laboratori che operano nel campo dei trapianti di organo e di cellule emopoietiche. Il controllo di qualità, effettuato dall'ISS su delega del Centro Nazionale Trapianti in base alla Legge 91/1999, prevede il monitoraggio dei laboratori di immunogenetica e ha come obiettivo quello di uniformare ed elevare il livello della qualità delle prestazioni sul territorio nazionale. La partecipazione al controllo di qualità è condizione necessaria per la richiesta di accreditamento internazionale dei laboratori per lo svolgimento di attività nell'ambito dei trapianti di organo, di tessuti e di cellule.

Attività ispettiva

Svolta nell'ambito della "Convenzione Accordo di Collaborazione tra AIFA e ISS", per sopralluoghi tecnici presso officine farmaceutiche per accertarne l'idoneità alla produzione secondo le "Norme di Buona Fabbricazione".

Attività di esperto

Il personale afferente al Reparto partecipa, in base alle singole competenze, a gruppi di lavoro e commissioni nazionali e internazionali e contribuisce alla formulazione di pareri in vari ambiti:

- Gruppo di Lavoro "Nanomateriali e Salute", creato nel 2011 per raccogliere le esperienze e le competenze di Esperti da sei Dipartimenti e Centri (AMPP, TES, SPSVA, FARM, MIPI, CSC), nella ricerca pre-clinica e clinica, nello sviluppo di metodologie per la caratterizzazione dei NM, nella valutazione del rischio, nell'attività regolatoria. Nell'ambito del Gruppo, l'esperienza del Dipartimento MIPI sull'immunologia e sulle malattie immuno-mediate è stata applicata allo sviluppo di metodologie per lo studio delle interazioni di NM con il sistema immunitario.
- Commissione sui controlli di Qualità della *European Federation for Immunogenetics* (EFI), società europea che decide gli standard per i laboratori che eseguono tecniche di immunologia e di immunogenetica per i trapianti e fornisce gli accreditamenti ai laboratori. La Commissione prepara le linee guida per i nuovi controlli di qualità e revisiona periodicamente quelle relative ai controlli esistenti. Ha di recente preparato le linee guida sull'accREDITAMENTO da parte degli organizzatori di controlli di qualità nazionali e regionali.
- Sottogruppo GARD-Italia, e un'alleanza nazionale volontaria che coinvolge i principali stakeholder delle malattie respiratorie (società scientifiche, associazioni di pazienti, università ed enti di ricerca), finalizzata all'elaborazione e applicazione di una strategia globale e integrata per ridurre incidenza, morbosità e mortalità delle malattie respiratorie croniche nel lungo periodo.
- Panel Esperti esterni EFSA.
- Autorizzazione alla sperimentazione animale.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Valutazione ammissibilità sperimentazione clinica Fase I.
- Autorizzazione all'immissione in commercio di nuovi farmaci.
- Autorizzazione al rinnovo dell'autorizzazione dell'immissione in commercio di farmaci.
- Scientific Advice nazionali.

Attività di formazione

- Summer School della Società Italiana di Immunogenetica e Biologia dei Trapianti (AIBT) il 6 giugno 2015.
- Attività di tutor aziendale per un tirocinio di formazione e orientamento in base ad una convenzione ISS-Università di Tor Vergata.
- Lezione dal titolo “Le fragranze: meccanismi immunologici degli effetti tossici”, presso l'evento formativo CNA-I prodotti cosmetici: qualità, ricerca e scelta consapevole, 21 settembre 2015.
- Partecipazione in qualità di correlatore a tesi di Laurea: Effetti della mutazione NOD2 sulla risposta omeostatica intestinale al microbiota. Facoltà di scienze matematiche fisiche e naturali Corso di laurea in biotecnologie genomiche, industriali e ambientali. Università “Sapienza” di Roma. Anno Accademico: 2014-2015.

Reparto Malattie parassitarie gastroenteriche e tissutali

Il Reparto si occupa di attività di ricerca di base e applicata nell'ambito delle zoonosi parassitarie trasmesse con gli alimenti inclusa l'acqua (trichinellosi, echinococcosi, teniasi, cisticercosi, difilobotriasi, opisthorchiasi, anisakiasi, toxoplasmosi, cryptosporidiosi, giardiasi, dientamoebiasi, entamoebiasi, microsporidiosi, ecc.), attività diagnostica (parassitologica, sierologica e molecolare) sui parassiti del tratto gastroenterico e tissutale in campo umano e, relativamente alle zoonosi anche in campo animale. I principali argomenti oggetto di attività di ricerca riguardano l'epidemiologia molecolare, lo sviluppo e la validazione di nuovi metodi diagnostici (sierologici e molecolari), studi di tipo tassonomico, filogenetico, di genomica, proteomica e biologia cellulare. Il Reparto è anche depositario di una banca genetica di ceppi di parassiti di origine umana e animale provenienti da tutto il mondo conservati *in vivo*, *in vitro* o stabilizzati in azoto liquido. I ricercatori del Reparto pubblicano annualmente lavori scientifici su riviste internazionali indicizzate. La Commissione Europea ha nominato il Reparto quale Laboratorio di Riferimento dell'UE per i parassiti (www.iss.it/crlp). Il Reparto è anche Laboratorio di Riferimento Nazionale per Trichinella. Il *World Organisation for Animal Health* ha riconosciuto il Reparto come Laboratorio di Riferimento per la trichinellosi.

Presso il Reparto è inoltre attivo l'*International Trichinella Reference Center* (www.iss.it/site/Trichinella/index.asp) dell'*International Commission for Trichinellosis*. Il personale del Reparto si dedica ad attività di formazione nel campo specifico delle zoonosi parassitarie trasmesse con gli alimenti per il personale dell'SSN, degli Stati membri dell'Unione Europea e dei Paesi in via di sviluppo. Il personale del Reparto si occupa di indagini epidemiologiche in seguito ad episodi epidemici, supporta organismi internazionali quali WHO, EFSA, ECDC, OIE, e l'ICT. Il personale del Reparto gestisce due registri internazionali: Il Registro europeo dell'echinococcosi cistica e la base di dati degli isolati di Trichinella a livello mondiale. Il Reparto produce e vende in Italia e all'estero, antigeni e acidi nucleici parassitari, ceppi di parassiti e campioni per *proficiency testing*. Dal 2006, il Reparto è accreditato secondo la norma ISO 17025:2005. Inoltre dal 2014, il Reparto è accreditato secondo la norma ISO 17043:2010 come provider di *proficiency testing*.

Rapporti ISTISAN 16/17

Reparto Malattie trasmesse da vettori e sanità internazionale

Il Reparto svolge attività istituzionali e di ricerca nel campo delle malattie trasmesse da vettori e dell'entomologia medica. Strutture apposite (insettario e stabulario) e apparecchiature dedicate pongono il Reparto come unità tecnica di riferimento nazionale e internazionale. Le numerose attività istituzionali comprendono: i) la conferma di legge della diagnosi microscopica di tutti i casi di malaria notificati in Italia; ii) l'accertamento diagnostico e la tipizzazione di agenti per alcune patologie endemiche e d'importazione (soprattutto leishmaniosi e tripanosomiasi) e l'identificazione di artropodi a partire da campioni inviati da ospedali, aziende sanitarie locali e altre istituzioni dell'SSN; iii) la valutazione della documentazione sull'efficacia di principi attivi verso artropodi e roditori infestanti, dei fitofarmaci biologici sugli artropodi bersaglio e dei presidi medico-chirurgici insetticidi o acaricidi per i quali viene richiesta autorizzazione al commercio in Italia; iv) la revisione di analisi delle infestazioni degli alimenti da parte di insetti e altri artropodi.

Le attività di ricerca, svolte nell'ambito di progetti internazionali e nazionali, comprendono studi e interventi eco-epidemiologici condotti sul territorio italiano e in cooperazione con Paesi in via di sviluppo. I temi principali includono la mappatura degli artropodi vettori (zanzare, flebotomi e zecche) e l'analisi del rischio per le patologie da essi trasmesse, sia endemiche che d'importazione; il monitoraggio e l'analisi genetica delle resistenze farmacologiche dei plasmodi della malaria; lo sviluppo di nuovi presidi diagnostici e di prodotti vaccinali per il controllo della leishmaniosi.

Reparto Malattie virali e vaccini attenuati

Il Reparto effettua studi sulla biologia, patogenesi, diagnostica e terapie di malattie virali, comprese quelle zoonotiche, finalizzati al controllo di stato di vaccini virali attenuati e alla consulenza agli organismi nazionali e internazionali.

Attività di sorveglianza (CCM/Azioni Centrali Ministero Salute)

In qualità di Laboratorio Nazionale di Riferimento per il Morbillo e la Rosolia fa parte della rete dei Laboratori Nazionali di Riferimento per il Morbillo e la Rosolia della WHO (LabNet).

In questo contesto conduce annualmente attività finalizzate alla:

- conferma diagnostica dei casi di morbillo e di rosolia verificatisi in Italia.
- Conferma diagnostica dei casi di parotite verificatisi in Italia.
- Caratterizzazione molecolare dei ceppi di virus morbillo e rosolia circolanti.
- Caratterizzazione molecolare dei ceppi di virus parotitici circolanti.
- Aggiornamento periodico della piattaforma di notifica "Sistema di sorveglianza integrato del morbillo e della rosolia" e inserimento delle sequenze nella banca dati della WHO (*MeaNs*).
- Gestione, secondo le modalità richieste dalla WHO, di una rete di Laboratori sub-nazionali per la diagnosi del Morbillo e della Rosolia.
- Le competenze tecnico/scientifiche del Laboratorio, relative alla diagnosi di virus morbillo e rosolia, vengono annualmente verificate dalla WHO, attraverso la partecipazione obbligatoria a due *External Quality Assessment Programme* per la diagnosi sierologica, uno ricevendo campioni da saggiare in cieco e uno inviando i propri campioni al Laboratorio di Riferimento europeo, e ad uno per la diagnosi molecolare e la genotipizzazione dei ceppi di virus del morbillo e della rosolia. Il laboratorio è inoltre periodicamente sottoposto ad audit da parte della WHO.

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

Rapporti ISTISAN 16/17

Supporto al Ministero della Salute per l'elaborazione delle strategie necessarie all'attuazione del "Piano nazionale per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita (PNEMoRc) 2010-2015".

Nell'ambito degli Accordi di collaborazione MIPI-CRIVIB effettua:

- *batch release* dei vaccini antivariella.
- Controllo post-marketing dei vaccini anti-morbillo parotite-rosolia e antivariella afferente al programma di controllo annuale della composizione dei medicinali; DL.vo 44/1977 (2014).
- Valutazione della documentazione relativa all'autorizzazione all'immissione in commercio o alle variazioni dei processi produttivi di vaccini antimorbillo-parotite rosolia, antivariella, anti febbre gialla e anti Japanese B.

Attività di ricerca

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

Reparto Malattie virali e vaccini inattivati

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

Un ulteriore campo di intervento riguarda lo studio di altri virus respiratori emergenti, trasmessi all'uomo da specie animali, quali il nuovo Coronavirus/MERS-CoV. Rispetto a questo ultimo punto, il Reparto ha svolto attività di messa a punto e trasferimento ai laboratori periferici di reagenti e nuovi protocolli diagnostici, secondo le raccomandazione della WHO.

In considerazione del carattere zoonotico dell'influenza e delle complesse interrelazioni esistenti tra influenza umana e animale, vengono inoltre svolti studi sui virus influenzali circolanti in ospiti animali: particolare attenzione viene rivolta alle specie coinvolte nell'emergenza di pandemie nell'uomo (specie aviarie domestiche e selvatiche, specie suina). In tale contesto, il Reparto collabora da anni con il *WHO-Collaborating Centre for Influenza Ecology in animals (St. Jude Childrens' Hospital, Memphis)*, nonché con Laboratori veterinari nazionali (IZS e Università). Recentemente sono state avviate collaborazioni con *Novosibirsk State University (Russian Federation)*, per la ricerca di virus in aree siberiane dell'Asia Centrale, che rappresentano importanti siti riproduttivi di uccelli acquatici e crocevia di rotte migratorie da Asia Meridionale, Europa, Africa.

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

Attività di sorveglianza (CCM-Azioni Centrali)

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

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

In questo contesto conduce annualmente attività finalizzate a:

Rapporti ISTISAN 16/17

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

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

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

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

Attività di valutazione, controllo e parere

Il Reparto svolge attività di parere e consulenza, relativamente a tutte le problematiche che riguardano l'influenza e la sua prevenzione. In sintesi:

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

Attività di formazione

Formazione teorico/pratica, svolte annualmente per operatori afferenti all'SSN e periodicamente, in collaborazione con l'URE, per Paesi terzi.

Attività diagnostica

Rappresenta un'attività consistente a cui partecipano, pur con differenziazioni metodologiche, tutte le persone del Reparto. Si svolge nell'ambito della sorveglianza dell'influenza. Analisi virus influenzali epidemici: isolamento virale, tipizzazione e sottotipizzazione antigenica e molecolare, sequenziamento geni codificanti HA/emagglutinina e NA/neuraminidasi e proteine interne virali, rilevamento di markers molecolari associati ad aumentata virulenza o a farmaco-resistenza.

Attività di sorveglianza

- Sorveglianza della farmaco-resistenza ai farmaci anti-influenzali attraverso monitoraggio della suscettibilità di isolati influenzali epidemici, secondo protocolli molecolari e fenotipici (Munana test).
- Analisi di altri virus respiratori, quali MERS-CoV e virus influenzali responsabili di infezioni zoonotiche.

Attività di ricerca

- Studio dei determinanti molecolari di virulenza, associati a forme influenzali gravi;
- studio dell'efficacia dei vaccini influenzali in soggetti sani e in particolari categorie a rischio;
- studio dell'immunogenicità di candidati vaccini in modelli di infezione murini;

Rapporti ISTISAN 16/17

- studi di farmaci antivirali innovativi;
- studio di virus influenzali di origine animale e dei meccanismi di trasmissione interspecie per la prevenzione di emergenze pandemiche nell'uomo;
- studio delle infezioni da MERS-CoV all'interfaccia uomo-animale;

Studi internazionali collaborativi

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

Reparto Micosi superficiali e sistemiche

Il Reparto si occupa dello studio delle infezioni da batteri gram-positivi (in particolare pneumococco e altri streptococchi, stafilococchi ed enterococchi), legionella, *Mycobacterium tuberculosis* e batteri cosiddetti atipici (*Chlamydia pneumoniae*, leptospire, ecc.) attraverso differenti approcci, ai fini di diagnosi, sorveglianza e controllo.

Le attività principali sono indicate di seguito:

- diagnostica delle infezioni, basata su tecniche tradizionali (colturali e/o sierologiche) e molecolari (PCR e Real-Time PCR), inclusi diagnostica molecolare e sierologica per patogeni incoltivabili, difficilmente coltivabili, potenziali agenti di bioterrorismo e microrganismi implicati nelle emergenze infettivologiche (es. *Corynebacterium diphtheriae*).
- Tipizzazione degli organismi patogeni, basata su tecniche sierologiche e molecolari (PFGE, MLST e altri metodi basati sul sequenziamento).
- Sorveglianza a livello nazionale di alcune infezioni batteriche di interesse di sanità pubblica, in particolare: della tubercolosi MDR, dell'antibiotico-resistenza, della legionellosi, delle infezioni invasive da *Streptococcus pneumoniae*, delle infezioni invasive da streptococchi di Gruppo A, C, G e neonatali da streptococco di Gruppo B. I dati raccolti a livello nazionale confluiscono, ove richiesto, nelle reti di sorveglianza europee coordinate dall'ECDC.
- Studio dei meccanismi di antibiotico-resistenza, dei loro determinanti e definizione degli elementi genetici, in ceppi di streptococchi, enterococchi e stafilococchi. Determinazione della resistenza di *M. tuberculosis* ai farmaci antitubercolari di prima e seconda linea. Ricerca di combinazioni di farmaci inibenti/sterilizzanti colture dormienti di *M. tuberculosis* in modelli di infezione *in vitro* ed *ex vivo*.
- Studio dei determinanti di virulenza (produzione di tossine, formazione di biofilm ecc.) che contribuiscono all'insorgenza e gravità della malattia nei patogeni oggetto di sorveglianza. Studio di candidati vaccinali, immunoterapici e/o biomarcatori per *M. tuberculosis*.
- Ampliamento e mantenimento di una ceppoteca che include ceppi caratterizzati a livello molecolare di specie rilevanti per le attività del Reparto, ceppi antibiotico-resistenti,

Rapporti ISTISAN 16/17

inclusi ceppi farmaco-resistenti di *M. tuberculosis* e una ampia collezione del genere *Leptospira*.

- Valutazione di prodotti biocidi, nell'ambito del gruppo di lavoro sui biocidi dell'ISS, e studio dell'impatto dell'uso dei biocidi sull'emergenza di antibiotico-resistenza. Studio *in vitro* dell'attività antimicrobica di peptidi naturali e di sintesi e di oli essenziali. Studio dell'attività di disinfettanti di origine naturale nei confronti di *Legionella*.

Reperto Patogenesi molecolare (geno-proteomica infettivologica)

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

Specifiche aree di ricerca sono:

- Studio dei determinanti di patogenesi in alcune malattie virali e parassitarie.

Lo studio dei meccanismi che sottendono alle interazioni patogeno/ospite e che portano allo sviluppo di malattia dovuta all'incapacità dell'ospite di controllare e/o eliminare il patogeno costituisce la base di conoscenza indispensabile allo sviluppo di strategie terapeutiche mirate.

Nell'ambito di tale tematica le attività svolte hanno riguardato:

- lo studio dei meccanismi di sviluppo, patogenesi e trasmissione del parassita murino *P. berghei* e del parassita umano *P. falciparum*, in particolare: i) la caratterizzazione delle componenti proteiche e lipidiche dei microdomini di membrana ricchi in colesterolo, presenti nell'eritrocita negli stadi asessuati e sessuati del parassita; ii) la definizione del loro ruolo nei meccanismi di invasione e fuoriuscita del parassita dalla cellula ospite e nella generazione di nuove vie di trafficking cellulare operate da Plasmodio nel corso del suo sviluppo eritrocitario;
- lo studio dei meccanismi della formazione e maturazione dei gametociti di *P. falciparum*, delle loro interazioni con le cellule umane durante la loro maturazione nell'ospite, e della loro uscita dall'eritrocita durante la gametogenesi nello stomaco della zanzara;
- lo studio dei genomi e dei proteomi dei parassiti malarici attraverso lo sviluppo e l'utilizzo di strumenti di biologia computazionale;
- lo studio dei determinanti di patogenicità in alcune infezioni virali quali quelle da HIV, virus Dengue, virus Ebola, virus influenzali, in riferimento alla stimolazione/inibizione dell'immunità innata e del sistema Interferon; in particolare l'interazione tra proteine virali e cellulari coinvolte in tali meccanismi;
- lo studio della regolazione dell'espressione genica di citochine e *Pattern Recognition Receptors* coinvolti nelle infezioni virali suindicate allo scopo di identificare bersagli terapeutici in grado di potenziare la risposta immune dell'ospite;
- lo studio della la regolazione dell'espressione genica mediata dai fattori trascrizionali del signaling degli Interferoni nello sviluppo e funzioni delle cellule del sistema immune con riferimento alle cellule dendritiche, T regolatorie e T CD4+ memory, allo scopo di: i) di indirizzare l' differenziamento di specifici subsets di tali

Rapporti ISTISAN 16/17

- cellule mediante la modulazione dell'espressione (overespressione o inibizione specifica) di regolatori dei geni master nello sviluppo di ogni specifico subset; ii) promuovere l'eliminazione selettiva delle cellule T CD4+ memory che costituiscono il maggior reservoir cellulare nell'infezione latente da HIV;
- lo studio dell'attività antiproliferativa degli Interferoni di tipo I in cellule trasformate da HPV e l'analisi del profilo di espressione di microRNA come markers di tumorigenesi indotta da HPV;
 - la promozione e partecipazione nella Rete nazionale di coordinamento della ricerca malariologica tra ISS e 8 Università *Italian Malaria Network*.
- Sviluppo di nuovi approcci terapeutici
- Quest'area di ricerca ha riguardato:
- lo sviluppo e la caratterizzazione di anticorpi in formato a singola catena (*single-chain*) specifici per le oncoproteine di papilloma virus umano (HPV) da utilizzare come anticorpi intracellulari (*intrabodies*) contro le oncoproteine E6 ed E7 di HPV16 nella terapia delle lesioni pre-tumorali e tumorali virus-associate. Si studiano *in vitro* e in modelli preclinici l'effetto antiproliferativo/antitumorale, il meccanismo di azione e l'ottimizzazione del sistema di somministrazione di tali anticorpi;
 - lo studio di vaccini terapeutici innovativi basati sugli antigeni tumorali ricombinanti E7 ed E6 di HPV16 e lo sviluppo di sistemi per il *delivery* di tali antigeni basati su esosomi, vettori a DNA e vettori lentivirali integrasi-difettivi, micro e nanoparticelle biodegradabili;
 - lo sviluppo di immunoterapie per la cura di lesioni precancerose e cancerose causate dai papillomavirus (HPV) e la loro sperimentazione in modelli preclinici;
 - l'identificazione di molecole farmacologicamente attive in grado di agire sulle cellule T della memoria centrale, principale *reservoir* cellulare del virus HIV-1, e provocarne il blocco della proliferazione omeostatica allo scopo di determinare la loro progressiva eliminazione in assenza di riattivazione della replicazione virale;
 - l'identificazione di composti bifunzionali in grado di agire da mimetici della proteina Tat di HIV-1 per la loro capacità di legare simultaneamente una proteina cellulare (la ciclina T1) e un acido nucleico virale (la sequenza TAR presente nell'RNA genomico di HIV-1), allo scopo di riattivare la replicazione del virus HIV dallo stato di latenza per l'eliminazione dei reservoir virali.
- Lo sviluppo di piattaforme biotecnologiche per *high throughput screening* (HTS) di molecole farmacologicamente attive contro malattie infettive emergenti.
- Le conoscenze ad oggi accumulate sulla biologia e patogenesi degli agenti infettivi emergenti o riemergenti, responsabili della malaria o di malattie di origine virale come ad es. la febbre emorragica da Dengue virus, o da Ebola virus, permettono di sviluppare programmi di *drug discovery*, nel quale un target molecolare di patogenesi già identificato, diviene oggetto della costruzione di strumenti biotecnologici per lo screening di piccole molecole, in grado di essere in questo modo identificate come potenziali nuovi farmaci.
- Nell'ambito di tale tematica sono stati messi a punto:
- saggi innovativi (*imaging, dual luciferase assays*) per lo screening di composti capaci di bloccare la trasmissione di *P. falciparum*;
 - saggi cellulari innovativi in grado di misurare l'attività delle proteine a funzione anti interferone NS1 del virus dell'influenza, NS5 del virus Dengue, Vp24 e Vp35 del virus Ebola, essenziali per la loro replicazione;
- Tali saggi verranno impiegati per lo screening in modalità *highthroughput* (HTS) di piccole molecole farmacologicamente attive nel: i) ripristino di una risposta immune

Rapporti ISTISAN 16/17

- innata mediante l'inibizione della funzione delle proteine a funzione anti-interferone sopraindicate; ii) riattivare la replicazione del virus HIV dallo stato di latenza per l'eliminazione dei reservoir virali;
- si stanno inoltre sviluppando metodi computazionali e proteomici per l'identificazione di nuovi potenziali target farmacologici e/o molecole di interesse diagnostico/prognostico per le infezioni da *P. falciparum*. Più di recente sono state messe a punto nuove metodologie di systems biology per lo studio di sistemi complessi ospite/parassita e per l'individuazione di target molecolari. Tali metodi potranno essere estesi ad altre malattie infettive.

Rapporti internazionali

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

Attività Istituzionale

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

Rapporti ISTISAN 16/17

DIPARTIMENTO DI SANITÀ PUBBLICA VETERINARIA E SICUREZZA ALIMENTARE

Il Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare (SPVSA) si articola su tre aree tematiche: sanità pubblica veterinaria, sicurezza alimentare e sicurezza nutrizionale.

L'SPVSA ha come missione principale la tutela e la promozione della salute della popolazione attraverso lo sviluppo di conoscenze, strumenti e strategie mirati alla sicurezza e qualità delle produzioni agroalimentari, alla lotta contro le zoonosi e alla prevenzione delle patologie su base nutrizionale.

L'SPVSA è sede di laboratori e centri di riferimento nazionali e internazionali. I laboratori nominati in base al Regolamento CE882/2004 comprendono: il Laboratorio Comunitario di Riferimento (*Community Reference Laboratory*, CRL) per l'*Escherichia coli* produttore di verocitotossina (VTEC) e otto Laboratori Nazionali di Riferimento (LNR): quattro per i fattori di rischio biologici (Qualità e Sicurezza del latte, Contaminazioni virali dei molluschi, *Escherichia coli* VTEC, OGM) e quattro per i fattori di rischio chimici (Micotossine, Metalli, Residui di farmaci negli alimenti di origine animale e Idrocarburi policiclici aromatici). Il Ministero della Salute ha inoltre designato il Dipartimento SPVSA quale sede dei Laboratori di Riferimento per il Botulismo, la genetica e la caratterizzazione dei ceppi di prioni, le indagini per la diagnostica e la tipizzazione dei Norovirus in caso di episodi epidemici.

Il Dipartimento SPVSA è inoltre punto di raccordo tecnico-scientifico (*focal point*) nazionale con l'EFSA.

Il Dipartimento SPVSA svolge attività di ricerca nell'ambito della sanità pubblica veterinaria, sicurezza alimentare e nutrizione. L'attività istituzionale del Dipartimento SPVSA è rivolta alla valutazione e contenimento dei rischi legati agli alimenti e al miglioramento dello stato di salute della popolazione attraverso una corretta alimentazione.

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

- realizza e coordina studi su: lo sviluppo di strumenti e strategie di controllo delle zoonosi e delle patologie a trasmissione alimentare; la valutazione del rischio associato alla produzione primaria, alla trasformazione, alla distribuzione e al consumo di alimenti relativamente a pericoli di natura chimica e biologica; i rapporti tra nutrienti, dieta, invecchiamento e insorgenza di patologie ad elevato rischio nutrizionale;
- fornisce pareri e assistenza tecnico-scientifica, anche nella elaborazione delle normative nazionali e europee, l'attuazione di programmi finalizzati all'identificazione dei rischi emergenti, la gestione delle emergenze, in collaborazione con Enti Internazionali (WHO, FAO, Codex Alimentarius, OECD), la CE, il Ministero della Salute e le strutture dell'SSN;
- fornisce consulenza e supporto analitico all'Autorità Giudiziaria e al Nucleo Carabinieri per la tutela della salute;
- produce, raccoglie, analizza e divulga dati scientifici curando il collegamento e il coordinamento delle organizzazioni che operano in Italia nel settore della sanità alimentare e animale, con particolare riferimento agli IZS;
- promuove e coordina lo sviluppo e l'applicazione di metodologie per la valutazione del rischio e dei rapporti rischio-beneficio;
- partecipa alla valutazione dei prodotti immunologici veterinari;
- effettua l'analisi critica del Piano Integrato Annuale dei controlli sugli alimenti e programmazione del Multi Annual National Control Program (MANCP);

Rapporti ISTISAN 16/17

- partecipa al coordinamento del sistema di sorveglianza ENTER-NET Italia, in collaborazione con il Dipartimento MIPI;
- partecipa alle attività del sistema di allerta rapido della CE per assicurare la prevenzione dei rischi sanitari e nutrizionali associati agli alimenti;
- esegue revisioni di analisi, ripetizioni di analisi, analisi di consulenza per l'SSN, su richiesta della magistratura e di altri Enti pubblici;
- esercita attività ispettiva presso allevamenti, aziende alimentari, laboratori pubblici e privati coinvolti nel controllo ufficiale e nell'autocontrollo dei prodotti alimentari o che eseguono studi per prove non cliniche volte a valutare gli effetti sull'uomo, sugli animali e sull'ambiente dei prodotti chimici;
- realizza programmi specifici di sorveglianza e monitoraggio sui livelli di additivi e contaminanti chimici e microbiologici;
- è sede del Registro Italiano della Sindrome Emolitico-Uremica;
- partecipa alle attività dell'EMA e della Farmacopea Europea per ciò che attiene ai farmaci ad uso veterinario;
- partecipa alle attività delle Commissioni nazionali e comunitarie per la definizione delle normative, per stabilire i parametri di valutazione della qualità igienico-nutrizionale e sicurezza alimentare e per definire i metodi di analisi da utilizzare nel controllo ufficiale degli alimenti;
- svolge attività di formazione rivolta a operatori dell'SSN, anche in ottemperanza a quanto previsto dal DL.vo 267/1993, art. 2, i e DPR 70/2001, art. 2, l.

Resoconto attività 2015

Nel corso dell'anno 2014, il Dipartimento SPVSA ha svolto attività di ricerca, controllo, consulenza, intervento e formazione nei seguenti settori:

Sanità pubblica veterinaria

Sono state condotte ricerche sulla patogenesi, la risposta immunitaria, i meccanismi di trasmissione, i determinanti di patogenicità e l'epidemiologia di infezioni batteriche (brucellosi, tubercolosi, salmonellosi, clostridiosi, listeriosi), virali (influenza aviaria e suina) e da prioni (BSE, scrapie) a carattere zoonotico. Sono proseguiti gli studi di caratterizzazione di patogeni batterici trasmessi da alimenti quali *E. coli* VTEC e salmonella. Nell'ambito delle zoonosi virali, sono proseguite le attività di tipizzazione di Norovirus, rotavirus, epatite E ai fini della sorveglianza molecolare e della definizione del loro potenziale zoonotico. È stata svolta attività di sviluppo di metodologie diagnostiche e profilattiche innovative per il controllo di agenti zoonotici. Sono inoltre proseguite le attività dei laboratori europeo (EU-RL) e nazionale di riferimento per *E. coli* e del Laboratorio Nazionale di Riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle malattie da prioni degli animali.

Le attività di controllo e consulenza hanno riguardato la diagnosi, la caratterizzazione e la valutazione del rischio per l'uomo di agenti infettivi degli animali, i farmaci veterinari, con particolare riferimento ai presidi immunologici.

Nel corso del 2014, è stata condotta una intensa attività di studio e di supporto all'SSN in diversi focolai di malattie a trasmissione alimentare quali salmonella, *E. coli* VTEC ed epatite. In quest'ultimo caso, in particolare, il Dipartimento ha contribuito, attraverso la partecipazione al gruppo di lavoro istituito dalla Presidenza dell'ISS e alla *task force* voluta dal Ministero della Salute, allo sviluppo dei metodi diagnostici, agli studi epidemiologici, all'identificazione delle

Rapporti ISTISAN 16/17

cause dell'epidemia nei frutti di bosco e, attualmente, in collaborazione con l'EFSA, alle analisi di trace-back per definire l'origine degli alimenti contaminati.

Sicurezza degli alimenti

Sono state condotte ricerche mirate alla sicurezza chimica e microbiologica degli alimenti. In particolare, sono stati condotti studi volti a valutare l'esposizione alle micotossine e sviluppati metodi di analisi per i residui di farmaci, additivi e contaminanti, nonché di OGM e micotossine negli alimenti. Nell'ambito della contaminazione microbiologica e dell'igiene degli alimenti, sono stati sviluppati strumenti diagnostici e realizzati studi di caratterizzazione di agenti batterici e virali (salmonella, vibrioni, clostridi neurotossigeni, virus enterici).

Nel campo della tossicologia alimentare e veterinaria sono stati condotti studi mirati allo sviluppo e applicazione di metodi bioanalitici e molecolari, la caratterizzazione di potenziali biomarcatori di esposizione, risposta e suscettibilità, sulla tossicologia dei nanomateriali e sulla valutazione rischio-beneficio in campo alimentare.

L'attività di consulenza e controllo ha incluso la partecipazione ad attività regolatorie a livello nazionale e internazionale.

Nel campo della informazione e formazione, è stata svolta intensa attività formativa sugli strumenti previsti dai regolamenti del "Pacchetto Igiene".

Sono proseguite le attività del EU-RL per gli Elementi Chimici in Alimenti di Origine Animale, degli LNR per la qualità e sicurezza del latte, per la contaminazioni virali dei molluschi, per le micotossine, per i metalli, per i residui e per gli idrocarburi policiclici aromatici, per il botulismo.

Patologie nutrizionali

Sono state realizzate ricerche mirate all'identificazione dei meccanismi tossici della gliadina nella malattia celiaca, all'identificazione di peptidi protettivi presenti nei cereali e all'analisi dei fattori ambientali di rischio.

Si è studiato il rapporto fra dieta e insorgenza/prevenzione di patologie cronico-degenerative legate ad obesità, come diabete tipo 2 e malattie cardiovascolari, dimostrando: i) il ruolo di lipidi ossidati nello sviluppo di insulino-resistenza e nella degenerazione della placca aterosclerotica; e ii) il ruolo antagonista dei polifenoli, suggerendo un loro possibile uso preventivo/terapeutico.

Sistema di Gestione della Qualità (SGQ)

È stato confermato l'accreditamento secondo norma UNI EN ISO 17025, anche per scopo flessibile. Inoltre è stato ulteriormente incrementato il numero delle prove accreditate. È proseguito in collaborazione con il SIDBAE il processo di informatizzazione e di miglioramento degli applicativi attualmente in uso. Sono stati organizzati corsi di formazione interni per l'aggiornamento del personale inserito nel Sistema di Gestione della Qualità (SGQ). Al fine di migliorare l'efficienza e l'efficacia dell'SGQ, è stato avviato un importante processo di riorganizzazione dell'SGQ che in futuro non sarà più basato sui Reparti, ma su due aree, microbiologia/biologia molecolare e chimica.

Descrizione dei Reparti

Reparto Alimentazione

Il Reparto svolge attività di ricerca e consulenza sugli effetti di componenti della dieta nella patogenesi, prevenzione e cura di patologie con fattore di rischio dietetico-nutrizionale quali

Rapporti ISTISAN 16/17

obesità, diabete di tipo II, arteriosclerosi e patologie enteriche non infettive, cancro, correlate ad infiammazione e stress ossidativo.

In questo ambito l'attività di ricerca è volta alla:

- identificazione di meccanismi biomolecolari attraverso i quali componenti della dieta interferiscono con il metabolismo a livello sistemico, tissutale e cellulare;
- individuazione di componenti funzionali degli alimenti di origine vegetale, in particolare polifenoli, capaci di un'azione benefica sulla salute con l'obiettivo di identificarne il meccanismo d'azione, la dose minima efficace e la biodisponibilità;
- valutazione di efficacia e rischio/beneficio nutrizionale di alimenti arricchiti, funzionali e *novel food*.

Inoltre il Reparto si occupa di educazione alimentare e promozione di stili di vita corretti finalizzati alla salvaguardia della salute, rivolti sia alla popolazione generale che a popolazione specifiche a rischio obesità. Svolge attività di formazione per gli operatori dell'SSN al fine di prevenire l'obesità e i disturbi del comportamento alimentare ad essa associati (*bulimia nervosa, binge eating disorder*).

Attività di ricerca

Il Reparto ha studiato, e continuerà a studiare, i rapporti tra componenti della dieta e malattie cronico-degenerative; in particolare, la relazione esistente fra intake dietetico, composizione in acidi grassi del tessuto adiposo viscerale e condizioni patologiche, come obesità e cancro del colon, caratterizzate da uno stato infiammatorio cronico (progetto AIRC 2014-2016). Inoltre nell'ambito di consorzi europei, il Reparto ha contribuito all'acquisizione di dati nutrigenetici per correlare componenti della dieta con l'espressione genica, le modifiche epigenetiche e l'espressione fenotipica.

Nell'ambito della prevenzione delle malattie nutrizionali e della promozione della salute, il Reparto si è impegnato, e continuerà ad impegnarsi, nella definizione e collaudo di nuovi protocolli didattico/sperimentali di educazione alimentare per alunni di scuola primaria e secondaria di primo grado, su tutto il territorio nazionale (Sperimentare Salute su piattaforma MaestraNatura Convenzioni ISS/MaestraNaturasrl; ISS/Ministero della Salute) misurandone l'efficacia sulle conoscenze e sull'adozione di stili di vita adeguati anche attraverso il coinvolgimento delle famiglie.

Reparto Alimentazione, nutrizione e salute

Il Reparto svolge attività di ricerca e consulenza nella prevenzione e controllo delle patologie degenerative indotte da alimenti o da altri fattori alimentari (es. estratti vegetali) e coordina le eventuali azioni, in situazioni di emergenza alimentare, per assicurare la prevenzione dei rischi nutrizionali associati agli alimenti. Inoltre svolge ricerche inerenti l'influenza di fattori esogeni sulla omeostasi cellulare con particolare riferimento ai processi neurodegenerativi, obesità e patologie del sistema gastrointestinale, caratterizzati da alterazioni metaboliche e/o processi infiammatori.

L'attività del 2015 è stata dedicata alla produzione della documentazione necessaria all'avvio del progetto di ricerca finalizzata 2011/12 dal titolo *Ethyl-Eicosapentaenoic Acid added to Interferon β therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized phase II clinical trial*. In particolare sono stati stilati il protocollo sperimentale, la cartella clinica e il dossier per lo sperimentatore; alla conclusione degli esperimenti relativi allo studio dell'effetto della sigaretta tradizionale e di quella elettronica su cellule immunitarie di ratto (manoscritto in preparazione) e quelli in collaborazione con il Reparto Geno-proteomica infettivologica per la caratterizzazione lipidica dei microdomains di eritrociti di topi infettati con *Plasmodium berghei*

Rapporti ISTISAN 16/17

(manoscritto in preparazione); a numerose conferenze su allattamento, celiachia e intolleranze alimentari tenute nell'ambito di Expo 2015; al completamento degli esperimenti e la stesura del paper *Risk of cross-contact for gluten-free pizzas in shared-production restaurants in relation to oven cooking procedures* (submitted).

Reparto Contaminanti chimici negli alimenti

Il Reparto svolge attività istituzionale sui contaminanti ambientali, da trattamento e da processo negli alimenti. Promuove ricerche inerenti la presenza di tali sostanze lungo tutta la filiera alimentare e sviluppa metodi analitici per la loro determinazione. Studia le interazioni tra matrici alimentari e sostanze utilizzate a fini tecnologici in relazione al possibile ruolo di queste ultime quali precursori nella formazione di sostanze tossiche. Mette a punto modelli sperimentali per la valutazione della sicurezza d'uso di prodotti alimentari relativamente alla presenza di contaminanti e di residui potenzialmente dannosi per la salute umana. Stima il rischio mediante la verifica dei meccanismi di trasferimento dei contaminanti dall'ambiente ai prodotti alimentari, la valutazione dell'influenza delle pratiche agrarie, dei trattamenti veterinari e dei processi tecnologici di produzione sui residui di contaminanti o sulla neoformazione di sostanze tossiche. Valuta l'esposizione a tali agenti conseguente l'ingestione di prodotti alimentari contaminati. Assolve compiti di formazione per il personale delle strutture dell'SSN e di informazione per i consumatori. Svolge attività di controllo e consulenza per le autorità sanitarie nazionali e collabora con i Laboratori di riferimento nazionale e comunitario per i residui e i contaminanti negli animali e negli alimenti di origine animale.

Al Reparto fa capo l'LNR per gli Idrocarburi Policiclici Aromatici.

Attività di ricerca

- Sviluppo di sistemi integrati per la ricerca e la determinazione di residui di farmaci ad azione antibatterica nei prodotti alimentari di origine animale;
- messa a punto e validazione di metodologie analitiche per la determinazione di acrilammide, di IPA, esteri dell'acido ftalico, 2- e 3-MCPD esteri e dei glicidil esteri, PFOS e PFOA in alimenti e acque minerali;
- individuazione di modelli per la valutazione dell'esposizione al rischio derivante da:
 - residui di antibatterici in prodotti alimentari di origine animale (specie minori);
 - studi di caratterizzazione geografica di mieli nazionali relativamente al contenuto di IPA.

Attività istituzionale

Nel 2015 sono state espletate 11 revisioni d'analisi (19 assegnate) su residui di farmaci ad azione antibatterica in alimenti di origine animale e su idrocarburi policiclici aromatici in alimenti e acque minerali e 8 pareri tecnico-scientifici.

Il personale del Reparto ha, inoltre, partecipato a gruppi di lavoro, riunioni e commissioni in ambito nazionale (Piani nazionali residui, gruppo di lavoro SIN, gruppi Codex, ecc.) e comunitario (Laboratori Comunitari di Riferimento Residui e IPA, Commissione UE su contaminanti industriali, ecc.).

Infine, è stata data adesione a 4 circuiti interlaboratorio organizzati dai Laboratori Comunitari di Riferimento e/o da altri Istituti internazionali con i Laboratori Nazionali di Riferimento su metodi di screening, postscreening e conferma per la ricerca e la determinazione di residui di farmaci ad azione antibatterica in alimenti di origine animale e la ricerca e la determinazione di IPA in alimenti.

Rapporti ISTISAN 16/17

Reparto Dietetica

Il Reparto svolge attività di ricerca e controllo sui prodotti destinati ad un'alimentazione particolare e sugli integratori alimentari. Svolge attività di ricerca sull'alimentazione valutando l'apporto di nutrienti e antinutrienti degli alimenti e delle diete correlato al beneficio e/o rischio per l'uomo. Valuta la bio-disponibilità e il potenziale ruolo funzionale delle sostanze di origine vegetale. Studia le modificazioni indotte dalle nuove tecnologie sulla composizione degli alimenti e la relativa valenza nutrizionale. Svolge attività di monitoraggio, raccolta e analisi di dati sull'assunzione di alimenti, sulle abitudini dietetiche e sullo stato nutrizionale della popolazione per valutare un eventuale rischio nutrizionale. Sviluppa metodi analitici innovativi per la ricerca e la determinazione di fattori nutrizionali e antinutrizionali. Svolge attività di formazione delle strutture dell'SSN e informazione dei consumatori, svolge attività di consulenza per le autorità sanitarie nazionali e comunitarie.

Nel 2014 è stato portato a termine il progetto europeo PLANTLIBRA. Il Reparto ha contribuito attraverso la creazione di un network di laboratori internazionale e fornendo metodi analitici validati per la determinazione di composti bioattivi caratterizzanti alcune piante utilizzate negli integratori.

È stata svolta inoltre attività di ricerca nell'ambito di due progetti di ricerca finalizzata del Ministero della Salute. Il primo per rilevare la presenza di allergeni nei prodotti alimentari, attraverso la messa a punto di metodiche analitiche ELISA applicate al pistacchio e il secondo per valutare la qualità e l'applicabilità dei metodi di identificazione degli alimenti di origine vegetale trattati con radiazioni ionizzanti.

Reparto Epidemiologia veterinaria e analisi del rischio

Il Reparto svolge attività nell'ambito dell'epidemiologia veterinaria, mirate alla prevenzione e controllo delle zoonosi e dei rischi di salute derivanti dall'interazione tra uomo e animali, al fine di ridurre l'impatto delle malattie di origine animale sulla sanità pubblica.

Il Reparto fornisce supporto tecnico e scientifico alle attività istituzionali e di ricerca del Dipartimento, in particolar modo per quanto riguarda la valutazione dei rischi sanitari biologici e chimici legati agli alimenti.

Promuove, inoltre, iniziative di formazione e divulgazione nell'ambito dell'epidemiologia veterinaria e della valutazione del rischio in sanità pubblica veterinaria e sicurezza degli alimenti, collaborando con altre strutture dell'Istituto, il Ministero della Salute, le Regioni e gli IZS.

Nel 2015 il Reparto ha svolto attività su varie tematiche che possono essere principalmente riassunte in:

- attività di sorveglianza, monitoraggio e indagine epidemiologica delle zoonosi e malattie a trasmissione alimentare sul territorio nazionale. Nello stesso ambito disciplinare ha supportato l'attività di organismi internazionali (EFSA ed ECDC, EURL per *E. coli*) sia come focal point sia in qualità di esperti per attività tecniche scientifiche e per emergenze, e attività internazionale in collaborazione con altri dipartimenti.
- Intervento a supporto di istituzioni centrali e territoriali dell'SSN per emergenze connesse alla sicurezza degli alimenti (epatite A, salmonellosi, infezioni da *E. coli* produttori di Verocitotossina).
- Formazione del personale su approcci metodologici alla stima dell'esposizione a composti chimici/contaminanti ambientali negli alimenti, e partecipazione in qualità di docenti a corsi sulle zoonosi e sull'antibioticoresistenza.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Sviluppo di metodi di formazione a distanza sulla valutazione del rischio e sull'antibiotico-resistenza in collaborazione con altre strutture dell'ISS.
- Attività di valutazione a supporto delle istituzioni centrali (attività svolte per la valutazione del Piano Nazionale Integrato dei controlli (PNI), Piano Nazionale della Prevenzione e Piani Regionali della Prevenzione (PNP e PRP).

Reparto Invecchiamento legato all'alimentazione

Il Reparto svolge attività di ricerca sul ruolo della nutrizione e dell'esercizio fisico nel modulare i processi d'invecchiamento e le patologie croniche degenerative associate all'invecchiamento (malattie tumorali e cardiovascolari, diabete mellito tipo 2, ipertensione arteriosa, obesità addominale). In particolare, studia i meccanismi biologici e molecolari attraverso cui diverse combinazioni di macro- e micro-nutrienti rallentano i processi d'invecchiamento primario e secondario e promuovono longevità. Svolge inoltre ricerca sui meccanismi fisiologici e molecolari che stanno alla base della prevenzione e/o della riduzione dell'accumulo di grasso addominale indotti dall'esercizio fisico e/o dalla restrizione calorica. Svolge infine attività di educazione e promozione alla salute, di formazione di personale dell'SSN e di nuove figure professionali con conoscenze specialistiche in ambito preventivo, e di consulenza per le autorità sanitarie nazionali e internazionali.

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

Il Reparto svolge attività di ricerca sulle malattie da prioni e su altre malattie infettive emergenti e riemergenti degli animali, con l'obiettivo di studiarne l'eziopatogenesi, sviluppare strumenti diagnostici, elaborare possibili strategie di gestione e identificare i rischi per l'uomo.

Il Reparto inoltre mette a punto metodi diagnostici per l'identificazione e la caratterizzazione dei diversi agenti eziologici e sviluppa modelli animali per la valutazione dei possibili interventi profilattici e terapeutici, anche in riferimento alle eventuali patologie umane.

Il Reparto svolge infine tutti i compiti relativi al Laboratorio Nazionale di Riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle malattie da prioni degli animali.

Nel corso dell'anno 2015, il Reparto ha svolto attività di ricerca mirata alla trasmissione sperimentale di isolati di prioni animali e umani su modelli di roditori. La loro caratterizzazione e confronto ha l'obiettivo di evidenziare eventuali somiglianze e suggerire un possibile potenziale zoonotico di prioni degli animali. Sono stati condotti studi di caratterizzazione molecolare della proteina prionica patologica (PrP^{sc}) da casi di, una particolare malattia dell'uomo contraddistinta dall'accumulo di una forma atipica di PrP^{sc}. Sono stati inoltre condotti con successo studi di trasmissione di un pannello di forme diverse di malattia di Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS), alcune delle quali ritenute non trasmissibili, ed è stato caratterizzato il primo modello transgenico di malattia da prioni che sviluppa una forma di malattia spontanea con tutte le caratteristiche tipiche della malattia da prioni. Mediante tecniche di replicazione *in vitro*, è stata infine studiata l'evoluzione dei ceppi di prioni evidenziandone l'intrinseca mutabilità.

È proseguita l'attività di sorveglianza ufficiale delle malattie da prioni dei piccoli ruminanti attraverso la caratterizzazione molecolare dei ceppi e il sequenziamento del gene della PrP in tutti i casi di scrapie diagnosticati in Italia. Sono state infine messe a punto e validate metodiche di discriminazione molecolare della PrP^{sc} da casi di BSE classica e atipica, da impiegare

Rapporti ISTISAN 16/17

nell'ambito della sorveglianza ufficiale delle malattie da prioni che il Reparto svolge nella sua funzione di laboratorio di riferimento per la genetica e la caratterizzazione dei ceppi di prioni.

Nel corso del 2015 sono proseguite le ricerche su virus emergenti (virus influenzali aviari, coronavirus).

Reparto Metodologie e indicatori per la sicurezza chimica nelle filiere alimentari e salute umana

Il Reparto svolge attività di ricerca, formazione, consulenza e controllo nei seguenti ambiti:

- aspetti valutativi e sanitari legati alla presenza di elementi chimici e sostanze intenzionalmente utilizzate nelle filiere produttive animali e vegetali;
- aspetti valutativi e sanitari relativi alla composizione degli alimenti lipidici;
- metodologie e indicatori nell'ambito dei sistemi di controllo degli alimenti e degli alimenti per animali;
- metrologia, qualità e controlli esterni di qualità nel settore della sicurezza alimentare;
- aspetti sanitari e qualitativi legati alla alimentazione anche attraverso l'uso di idonei indicatori biologici.

Presso il Reparto operano:

- LNR per i metalli pesanti;
- EURL per gli elementi chimici in alimenti di origine animale e Sezioni degli LNR per gli elementi chimici in alimenti di origine animale e degli LNR per gli additivi nei mangimi.

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

Il reparto nel 2015 ha svolto attività di controllo (analisi di revisione) nel settore relativo alla determinazione di additivi alimentari, contaminanti (metalli pesanti), residui di farmaci veterinari, costituenti degli alimenti e indicatori chimici di qualità degli alimenti. Ha svolto le attività previste dalla normativa comunitaria relativamente ai compiti del Laboratorio Europeo di Riferimento degli elementi inorganici negli alimenti di origine animale e quelli degli LNR per metalli pesanti negli alimenti, additivi nei mangimi e residui di farmaci veterinari negli alimenti di origine animale. Ha coordinato le attività tecnico-analitiche relative al Piano Nazionale Additivi alimentari. Ha svolto attività di consulenza per il Ministero della Salute, le Regioni, le autorità competenti e altre Amministrazioni Pubbliche (NAS, MIPAF) centrali e territoriali in merito ai problemi di sicurezza chimica degli alimenti. Ha partecipato, attraverso esperti, ai lavori del Consiglio Superiore di Sanità. Ha svolto attività di formazione per gli operatori dell'SSN in materia di controllo ufficiale degli alimenti e di sicurezza chimica degli alimenti. Ha partecipato ai lavori di commissioni, gruppi di studio presso la FAO/WHO (*Codex Alimentarius*) la Commissione Europea, il Ministero della Salute e la rete dei laboratori pubblici del Controllo Ufficiale. Ha partecipato alle attività di Eurachem per la promozione e lo sviluppo della applicazione della metrologia nel settore analitico. Ha organizzato prove valutative interlaboratorio sia come Laboratorio Europeo e Nazionale di Riferimento e come servizio a terzi (punto 31.1 del Tariffario ISS). Ha collaborato con il SIDBAE alla realizzazione di un applicativo informatico per la gestione delle prove valutative. Ha svolto attività di ricerca e studio in merito allo sviluppo di metodologie chimiche relative alla determinazione di pericoli chimici negli alimenti (edulcoranti e antimicrobici; farmaci veterinari, arsenico inorganico nel riso). Ha svolto attività di ricerca nel settore dello studio delle esposizioni della popolazione a rischi chimici derivanti dal consumo di alimenti (metalli pesanti, additivi alimentari).

Reparto Microrganismi e tecnologie alimentari

Il Reparto svolge attività di ricerca sull'applicazione di microrganismi utili (e/o loro metaboliti) nell'industria alimentare ai fini della sicurezza.

Studia altresì i fattori di patogenicità e virulenza di batteri patogeni contaminanti alimentari Gram positivi, in particolare da *L. monocytogenes* e clostridi neurotossigeni e ne valuta il rischio. Valuta l'effetto di bioconservanti *in vitro* e *in vivo* in matrici alimentari di origine animale e vegetale. Valuta altresì l'andamento della antibiotico-resistenza di patogeni alimentari e di microrganismi saprofiti in quanto questi ultimi non solo costituiscono una riserva di geni di resistenza trasferibili ai batteri patogeni, ma un più efficiente indicatore del tipo di resistenze circolanti.

Il Reparto svolge inoltre attività di controllo (revisione, ripetizione, sorveglianza), pareri in ambito di sicurezza, igiene e qualità alimentare per i parametri di pertinenza. Studia metodi di screening e post screening microbiologici per la ricerca dei residui di antibiotici negli alimenti. È LNR per latte e derivati e afferisce all'LNR per i residui di antibiotici (B1) e collabora con i laboratori comunitari di riferimento per le materie di pertinenza.

Reparto Organismi geneticamente modificati e xenobiotici di origine fungina

Il Reparto svolge attività di ricerca e controllo delle micotossine e degli OGM in alimenti e mangimi.

Relativamente alle micotossine effettua la valutazione del rischio da micotossine note ed emergenti; studia i sistemi di prevenzione della contaminazione e le problematiche legate alla diagnostica tramite sistemi tradizionali e innovativi. Studia inoltre modelli di campionamento e valida metodi di analisi per le micotossine (anche multianalita e/o multimatrice) nei prodotti agro-alimentari. Assolve compiti di formazione delle strutture dell'SSN e svolge attività di consulenza per le autorità sanitarie nazionali e comunitarie. Il Reparto è sede dell'LNR per le micotossine e opera, in ottemperanza all'art. 33 del Regolamento (CE) 882/2004.

Relativamente agli OGM studia le problematiche legate al campionamento e alla diagnostica nella filiera agro-alimentare, incluso lo sviluppo di metodi innovativi; effettua la validazione di metodi e partecipa a studi di validazione organizzati dall'LCR per il rilevamento degli OGM (CCR). Studia le problematiche legate alla valutazione del rischio e alla tracciabilità degli OGM nella filiera agro-alimentare e valuta la riduzione della contaminazione da micotossine nelle colture geneticamente modificate.

Attività di ricerca

Le attività di ricerca effettuate nell'anno 2015, hanno riguardato temi relativi alla valutazione dell'esposizione alle micotossine in gruppi di consumatori (bambini autistici, soggetti celiaci, prodotti destinati all'alimentazione infantile, esposizione della popolazione sana (studio TDS), gruppi di lavoratori nel settore maldicolo), e attività di monitoraggio volte alla valutazione del livello di contaminazione di talune categorie alimentari (integratori alimentari a base di riso rosso fermentato, prodotti alimentari a base di cereali e mangimi). Informazioni dettagliate sono disponibili sul sito del Reparto (www.iss.it/ogm). Per gli OGM, è stato concluso il progetto europeo MARLON – *Monitoring of Animals for Feed-related Risks in the Long Term* e il Progetto *Development of guidelines, management systems and new methodologies for GMOs traceability, own-checks procedures and official control in the food and feed supply chain with respect to EU legal requirements*.

Rapporti ISTISAN 16/17

Attività di controllo

Il Reparto ha richiesto al Ministero della Salute l'attivazione del Piano Nazionale di Controllo delle Micotossine nei prodotti Alimentari, collaborando alla sua stesura, che è attualmente al vaglio della Commissione di Coordinamento Interregionale.

Ha organizzato un Convegno sugli organismi geneticamente modificati dal titolo "Gli Organismi Geneticamente Modificati (OGM) nella filiera agro-alimentare: una rinuncia ragionata o un'opportunità non colta?", pubblicato su Rapporti ISTISAN 15/43.

Ha inoltre organizzato la V edizione del Congresso nazionale "Le micotossine nella filiera agro-alimentare" (28-30 settembre).

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

Contaminanti Agricoli (DG-SANTE), Comitato CODEX (Contaminanti), OECD, Gruppo di lavoro tecnico-scientifico in materia di OGM, CEN, EURL Micotossine, ENGL EFSA *Scientific Network on Risk Assessment of GMOs*.

Attività di formazione

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

Reparto Pericoli microbiologici connessi agli alimenti

Il Reparto svolge attività istituzionale e di ricerca sui microrganismi patogeni trasmessi con gli alimenti. Sviluppa studi e ricerche per l'analisi del rischio associato alla presenza di agenti virali e batterici e loro tossine nelle differenti matrici alimentari e lungo la filiera produttiva.

Elabora metodi di analisi tradizionali e innovativi per la ricerca, identificazione e tipizzazione di batteri e virus. Studia i meccanismi di azione e le modificazioni indotte sui microrganismi negli alimenti sottoposti a diversi processi tecnologici. Valuta la prevalenza dei diversi agenti di tossinfezioni nell'uomo e nei prodotti alimentari.

L'attività di ricerca si esplica principalmente attraverso la partecipazione a progetti nazionali e europei che si occupano di tematiche relative alla sicurezza alimentare.

L'attività di controllo istituzionale di tipo analitici si esplica principalmente attraverso l'esecuzione di revisione/ripetizione, sorveglianza relative alle contaminazioni da batteri e virus negli alimenti e nelle acque minerali e imbottigliate.

Il Reparto partecipa alla stesura della relazione annuale e della programmazione annuale del Piano Integrato Nazionale dei Controlli (MANCP) come previsto dal Regolamento (CE) 882/2004. Promuove la diffusione di informazioni presso i soggetti istituzionali e i consumatori e partecipa all'attività didattica e di formazione nell'ambito delle materie di propria competenza. Rilascia pareri in caso di segnalazione di contaminazione microbiologica a livello comunitario nonché negli episodi di tossinfezione alimentare nell'ambito del Sistema di Allerta Europeo Rapido (RASFF).

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

- Laboratorio Nazionale di Riferimento per il controllo delle Contaminazioni Virali dei Molluschi Bivalvi che fornisce, in collaborazione con il Laboratorio Europeo di Riferimento (EURL-Cefas, Regno Unito), supporto tecnico scientifico alle strutture periferiche dell'SSN per l'applicazione delle metodiche di rilevazione della contaminazioni virali (es. epatite A, Norovirus) negli alimenti e per l'assicurazione della qualità del dato analitico mediante distribuzione di materiali di riferimento e di campioni di proficiency test. L'LNRR effettua inoltre studi di caratterizzazione genetica (genotipizzazione) di virus isolati dai prodotti della pesca finalizzati a determinare la circolazione delle diverse varianti virali, determinare correlazioni con casi umani e

Rapporti ISTISAN 16/17

valutare possibili origini ambientali delle contaminazioni. Ai fini della valutazione del rischio associato al consumo di prodotti della pesca, il LNR per il controllo delle Contaminazioni Virali dei Molluschi Bivalvi, raccoglie, in collaborazione con i laboratori dell'SSN, dati sulla prevalenza e sui livelli dei virus enterici nelle aree di produzione dei molluschi e al commercio.

- Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo (CNRB) (circolare Min. Sanità n. 9 dell'1/7/1996). Il CNRB, attivo 24/24 h, svolge attività di diagnosi di laboratorio, raccoglie ed elabora informazioni di natura microbiologica, clinica, epidemiologica e biomolecolare relative ai sospetti casi e focolai verificatisi sul territorio nazionale. Inoltre fornisce supporto tecnico-scientifico sui diversi aspetti del botulismo umano e animale al Ministero della Salute e alle strutture periferiche dell'SSN. Alle attività di controllo e prevenzione è affiancata un'attività di formazione e divulgazione. Il CNRB svolge infine un'intensa attività di ricerca incentrata sullo sviluppo e validazione di metodiche rapide e alternative all'uso degli animali da laboratorio e di metodi di sub-tipizzazione molecolare; sulla definizione di nuovi fattori di rischio e sullo studio e validazione di tecnologie alimentari innovative mediante challenge studies.
- Laboratorio Nazionale di Riferimento per il latte e i prodotti a base di latte. Collabora con il Laboratorio Comunitario di Riferimento per il latte e i prodotti a base di latte (EURL-MMP) e fornisce supporto tecnico scientifico alle strutture periferiche dell'SSN relativamente alla elaborazione, armonizzazione e diffusione delle rette di conversione per la numerazione della carica batterica totale nel latte di diverse specie animali (bovino, ovino e caprino) secondo Regolamento (CE) 853/2004 e Regolamento (CE) 1664 /2006. Cura la diffusione e implementazione della retta di conversione unica nazionale coinvolgendo tutti i laboratori che effettuano questa prova sul territorio nazionale, compresi quelli non coinvolti nel controllo ufficiale.
Nel 2015 ha verificato, tramite un circuito a livello nazionale, la taratura degli strumenti a citometria di flusso utilizzati per la suddetta prova nel latte bovino. Ha svolto, in collaborazione con il Centro di Riferenza Nazionale per la Qualità del Latte Bovino e l'EURL-MMP un circuito a livello europeo coinvolgendo 17 NRLs-MMP per la definizione del titolo di un materiale di riferimento prodotto in Italia (CRNQLB) per la determinazione della fosfatasi alcalina nel latte. Collabora con il LNR per i residui di antibiotici (B1) nell'ambito del quale, nel 2015, ha coordinato l'attività di raccolta dei dati per l'indagine per questionario avviata dal Laboratorio Comunitario di Riferimento di Fougères relativamente ai metodi di screening per il controllo dei residui di antibiotici in latte, uova, miele e prodotti di acquacoltura.
- *Operational Contact Point* dell'ECDC per la listeriosi, designato dal Ministero della Salute, con la funzione di raccolta e tipizzazione degli gli isolati umani di listeriosi e di invio delle relative informazioni epidemiologiche e microbiologiche (sierotipo e pulsotipo) al nuovo sistema di sorveglianza europeo delle malattie trasmissibili (TESSy).
- Nel corso del 2015, il Reparto ha svolto attività istituzionale e di ricerca nell'ambito delle tematiche di competenza. In particolare l'attività istituzionale ha riguardato analisi di revisione, pareri richiesti dal Ministero della Salute e da strutture dell'SSN, partecipazione a commissioni del Ministero della Salute e a gruppi di lavoro del Comitato Nazionale per il Codex Alimentarius. Contestualmente alle attività istituzionali (revisioni e pareri su campioni per prodotti a base di latte e per molluschi, sorveglianza dei casi e focolai di botulismo umano e animale, ecc.), sono state condotte le funzioni proprie dei suddetti LNR/CNR (coordinamento e supporto tecnico dei laboratori di controllo ufficiale, formazione del personale dell'SSN, organizzazione di circuiti interlaboratorio, partecipazione ai workshop annuali e ai diversi trial organizzati dai rispettivi EURL,

Rapporti ISTISAN 16/17

organizzazione, nell'ambito di pertinenza, dei workshop annuali nazionali e dei *proficiency tests* per i laboratori operanti nel controllo ufficiale, ecc.).

Il Reparto partecipa al Gruppo Istruttoria Acque Minerali istituito in seno alla Sezione III del Consiglio Superiore di Sanità, per la valutazione di conformità della certificazione analitica ai fini dell'attività di riconoscimento e verifica del mantenimento delle caratteristiche delle acque minerali naturali, come previsto dal Decreto del Ministero della Salute del 10 febbraio 2015.

Sono state inoltre condotte attività di supporto alle Autorità Competenti quali la partecipazione a gruppi tecnici del Ministero della Salute (coordinamento delle attività in materia di BPL DL.vo 50/2007, valutazione dei Piani di Monitoraggio delle aree di produzione dei Molluschi bivalvi, gruppo di lavoro Commissione funghi), riunioni di esperti presso il Ministero Affari Esteri (network dei laboratori qualificati per assistere il Segretario Generale ONU in indagini relative al presunto uso di armi chimiche, tossiniche o batteriologiche). Ha proseguito l'attività di sorveglianza della listeriosi umana in risposta alle richieste dell'ECDC. Ha coordinato, su richiesta del Ministero della Salute, un gruppo di lavoro formato da esperti di tutti gli IZS per l'elaborazione di un "Protocollo tecnico per l'effettuazione dei controlli microbiologici sugli alimenti e l'interpretazione e gestione degli esiti analitici". Ha partecipato, con altri esperti dell'ISS, alla task force istituita dal Commissario (ora Presidente) per la gestione dell'emergenza dovuta ai casi di Epatite A trasmessa con molluschi in Campania. Ha partecipato al gruppo di lavoro interdipartimentale sulla problematica delle acque irrigue.

Per quanto riguarda il lavoro di ricerca ha pubblicato 14 lavori su riviste internazionali e 1 capitolo di monografia. Dal 2015 il Reparto è stato delegato dal Ministero della Salute a coordinare gli audit degli IZS che svolgono controllo ufficiale di prodotti a base di carne suina destinati all'esportazione in USA. Le attività di ricerca saranno svolte in tre progetti di Ricerca Finalizzata e dieci progetti di ricerca corrente finanziati dal Ministero della Salute, e in un progetto di collaborazione Italia-Vietnam finanziato dal MAECI.

Reparto Profilassi e controllo delle zoonosi batteriche

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

La missione del Reparto è contribuire alla conoscenza scientifica per sviluppare nuovi strumenti di sorveglianza e profilassi per ridurre il rischio e l'impatto delle zoonosi batteriche sulla salute pubblica. In particolare, le attività di ricerca sono state finalizzate alla caratterizzazione dell'interazione patogeno - ospite, con particolare riferimento alla valutazione dei caratteri di virulenza del primo e della risposta immunitaria del secondo.

Reparto Tossicologia alimentare e veterinaria

La missione del Reparto è lo studio dei possibili rischi per la salute derivanti da contaminanti, residui e sostanze naturali potenzialmente presenti nelle catene alimentari, con particolare riferimento a interferenti endocrini ed elementi in traccia, nonché lo sviluppo di

Rapporti ISTISAN 16/17

metodi e strategie per la valutazione del rischio tossicologico nei campi della sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare.

Le attività di ricerca del Reparto danno specifica attenzione ad argomenti emergenti quali: la tutela di fasce vulnerabili di consumatori, lo sviluppo e applicazione di metodi bioanalitici e molecolari, la caratterizzazione di potenziali biomarcatori di esposizione, risposta e suscettibilità, la tossicologia dei nanomateriali e la valutazione rischio-beneficio di alimenti *in toto* e componenti alimentari.

Il Reparto partecipa con le proprie specifiche competenze allo sviluppo del sistema nazionale ed europeo per l'analisi del rischio in sicurezza alimentare, e in primo luogo con l'EFSA, anche attraverso la elaborazione di basi di dati e attività di comunicazione e formazione.

Attività di ricerca

- L'attività si è imperniata su tre filoni critici per la valutazione del rischio tossicologico:
- Interferenti endocrini: sono in corso due progetti LIFE coordinati da personale del TAV:
 - LIFE EDESIA (<http://www.iss.it/life>) sull'uso di una strategia integrata *in silico-in vitro* per identificare in grado di sostituire interferenti endocrini (bisfenoli, parabeni, ftalati) utilizzati in prodotti di consumo;
 - LIFE PERSUADED (<http://www.iss.it/lifp/>) sul monitoraggio biologico di ftalati e bisfenoli in associazione a patologie infantili e a studi di tossicità *in vivo*.

Inoltre, per il monitoraggio biologico della popolazione, si è concluso un progetto italiano di ricerca corrente coordinato dall'IZS Mezzogiorno (IZS ME 12/12 RC) con ISS come UO: "Valutazione dell'esposizione a PCDD/F, dl-PCB e altri contaminanti organici persistenti nella popolazione campana attraverso la determinazione dei loro livelli ematici e lo studio di biomarkers specifici".

Per quanto riguarda lo studio di meccanismi di azione per la valutazione del rischio di interferenti endocrini emergenti, è in corso il progetto italiano di ricerca finalizzata 2010, coordinato dall'IZS UM con ISS come U.O, *An integrated analytical, in vivo and in vitro approach to characterize polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in italian mussels: a basis for a Toxic Equivalent Factors (TEF) proposal*. (Project Code:RF-2010-2311608).

Per quanto riguarda la valutazione e comunicazione del rischio sull'uso di pesticidi sono in corso le attività riguardanti la convenzione "Strumenti e Criteri per la formazione e informazione degli operatori agricoli e della popolazione sull'uso sicuro, corretto e sostenibile dei fitofarmaci in agricoltura in accordo con il Piano d'Azione Nazionale sull'uso sostenibile dei fitofarmaci (*Gazzetta Ufficiale* 12/2/2014)" fascicolo J88 - Consorzio Vini del Trentino.

- Nanomateriali: il TAV contribuisce al progetto europeo NANOREG (<http://www.nanoreg.eu/>) per lo sviluppo di un approccio tossicologico *in vivo* ai nanomateriali applicabile in campo regolatori.

Per lo studio di effetti di nanoparticelle è in corso lo studio di genotossicità *in vivo* nell'ambito del Progetto Regione Lazio: "Ricerca e innovazione responsabile delle nanotecnologie: valutazione della sicurezza e adeguamento normativo, a supporto dello sviluppo industriale, e realizzazione di una piattaforma informativa sulle nanotecnologie finalizzata all'accesso e alla diffusione delle conoscenze".

- *One Health*: sono in corso due progetti sulle interazioni ambiente-organismi produttori di alimenti-salute: TDSExposure (<http://tds-exposure.eu/>, FP7) sulla valutazione complessiva e integrata dei contaminanti negli alimenti di origine vegetale e animale; ALERT (<http://www.alert2015.it/>, Ministero per lo Sviluppo Economico) sull'applicazione del brevetto ISS BEST (batteria integrata di bio/sensori) per il monitoraggio del latte di stalla come indicatore di inquinamenti.

Rapporti ISTISAN 16/17

Il 2015 ha visto un'intensa attività di analisi del rischio in molteplici ambiti: Comitato Nazionale per la Sicurezza Alimentare, SalutExpo (<http://www.salute.gov.it/expo2015/>); *European Food Safety Authority* (Panel Pesticidi –PPR- sino al giugno 2015; Panel Mangimi – FEEDAP- dal luglio 2015, *Working Group on Emerging Risks*; *Network for Risk Assessment of Nanotechnologies*); *European Chemicals Agency*, OECD, FAO (gruppo di lavoro *ad hoc* sulla sicurezza dei mangimi).

Nell'ambito delle attività dell'OECD è stato proposto e approvato il progetto per lo sviluppo di due nuove *Adverse Outcome Pathway* (AOP), riguardanti gli effetti del BPA sulla vascolarizzazione della placenta (https://aopwiki.org/wiki/index.php/Main_Page).

Assegnazione del *Procurement* con EFSA: FRAMEWORK CONTRACTS OC/EFSA/AMU/2014/01 – LOT 2 Chemical/toxicological, nell'ambito dei bandi EFSA art.36.

Attività di formazione

- Progetto “Alternanza Scuola Lavoro” del MIUR (Legge 107/2015 la Buona scuola) <http://www.iss.it/publ/?lang=1&id=2942&tipo=15>.
- Corso FAD ISS-IZS Lazio e Toscana “Analisi del rischio ambientale legato alla sicurezza alimentare e alla sanità animale”

Reparto Zoonosi trasmesse da alimenti

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

Al Reparto fanno capo i Laboratori nazionale e comunitario di referenza per *E.coli*.

L'attività è stata in gran parte finalizzata ai compiti di Laboratorio europeo e nazionale di riferimento per *E.coli*: coordinamento degli LNR degli Stati membri UE e, a livello nazionale, dei laboratori responsabili del controllo ufficiale degli alimenti, organizzazione di test analitici comparativi tra questi laboratori, supporto tecnico-scientifico alla CE e al Ministero della Salute, indagini diagnostiche su pazienti con sospetta infezione da VTEC, in particolare casi di Sindrome Emolitico Uremica (SEU).

Sono state inoltre condotte ricerche sui meccanismi di virulenza e sull'evoluzione dei VTEC utilizzando approcci di sequenziamento dell'intero genoma e successiva analisi bio-informatica.

Reparto Zoonosi virali

L'attività di ricerca, intervento e formazione del Reparto è dedicata a patologie virali emergenti o riemergenti a trasmissione zoonotica o alimentare, con particolare riferimento alle infezioni da virus enterici, quali Norovirus, Calicivirus, Rotavirus e virus dell'epatite E, e alle infezioni da virus influenzali. Vengono condotti studi di diagnostica ed epidemiologia molecolare, e di caratterizzazione genetica e antigenica dei virus, con l'impiego di database e protocolli armonizzati a livello nazionale e internazionale e di test di elevata specializzazione (*real-time PCR*, *microarray*, antigeni ricombinanti, anticorpi monoclonali). Il Reparto sviluppa

Rapporti ISTISAN 16/17

nuovi reagenti e protocolli molecolari e immunologici (sieri, anticorpi monoclonali, antigeni ricombinanti). Svolge una funzione di supporto per la sorveglianza e la diagnostica delle zoonosi virali sul territorio, anche attraverso il coordinamento e la collaborazione a progetti dell'SSN, dell'EC, della WHO, degli NIH e altri enti internazionali. Partecipa al *training* di laboratorio per la diagnostica virologica rivolta al personale dell'SSN, Enti di ricerca nazionali e internazionali e delle Università.

Attività di ricerca

È confermato il ruolo di Rotavirus nelle gastroenteriti nei bambini e di Norovirus in quelle nosocomiali e la circolazione di HEV genotipo 3 in suini, cinghiali e cervi.

È stato effettuato il clonaggio di proteine antigeniche dei virus West Nile, Crimean Congo Hemorrhagic Fever, HCV ed Ebola in vettori di espressione che inseriscono le proteine virali negli esosomi; prodotti *in vitro* esosomi caricati con i suddetti antigeni.

È iniziato lo studio collaborativo per la valutazione di sieropositività a *metapneumovirus* aviario in allevatori avicoli.

Rapporti ISTISAN 16/17

DIPARTIMENTO DI TECNOLOGIE E SALUTE

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

Ricerca e sperimentazione

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

Controllo, consulenza e formazione

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

Resoconto attività 2015

Reparto Biofisica delle radiazioni ionizzanti

Attività di ricerca, istituzionale e di controllo

- Radioprotezione:
 - partecipazione come referente per l'ISS in qualità di partner, membro del Bureau e tesoriere della piattaforma europea MELODI (*Multidisciplinary European Low Dose Initiative*, <http://www.melodi-online.eu/>) per: la realizzazione della Strategic Research Agenda (SRA), l'organizzazione di Workshop dedicati e per attività di coordinamento con altre piattaforme europee (ALLIANCE, NERIS; EURADOS);
 - partecipazione al *Working Group Infrastructure* di MELODI per individuare le necessità e i criteri di selezione di infrastrutture (*facility* di irradiazione, bio-banche, coorti, piattaforme per analisi genomica, proteomica, ecc.) di interesse per la ricerca europea in radioprotezione;

Rapporti ISTISAN 16/17

- partecipazione al *Network di Eccellenza (NoE)* europeo DoReMi (*Low Dose Research towards Multidisciplinary Integration*, http://www.doremisnoe.net/about_doremi.html/): in particolare partecipazione a *Workshop* programmatici e realizzazione tramite il progetto LIBIS, in collaborazione con il Reparto MSC, di una facility per esposizioni protratte a basse dosi di raggi gamma di cellule in coltura;
- partecipazione alle attività del Progetto europeo OPERRA (*Open Project for the European Radiation Research Area*) nell'ambito del Programma EURATOM *Nuclear Fission, Safety and Radiation Protection*. In particolare, partecipazione al task Group 4.3.2 che ha lo scopo di elaborare un questionario rivolto ai possibili stakeholder attivi nel settore della radioprotezione per la raccolta di indicazioni utili ad identificare le priorità di ricerca; partecipazione al processo di elaborazione della seconda OPERRA call (dicembre 2014);
- a seguito del mandato all'ISS di *Program Manager* da parte del Ministero della Salute, partecipazione allo *European Joint Programme (EJP) "CONCERT"* (*Concerted Program for Integration of Radiation Protection Research*), sottomesso a ottobre 2014 e attualmente in fase di valutazione da parte della EC-EURATOM;
- progetto Silenzio Cosmico (finanziato dal Centro Fermi e dall'INFN) finalizzato allo studio degli effetti delle condizioni di fondo ambientale di radiazioni ionizzanti sul metabolismo e sulla risposta biologica ad agenti genotossici in sistemi sperimentali *in vitro*; il progetto è svolto nell'ambito di una collaborazione con i LNGS-INFN, l'Università de L'Aquila, il Centro Fermi e la *Flinders University*, Adelaide, Australia;
- partecipazione al panel di esperti per il recepimento della nuova "Direttiva europea (*Basic Safety Standards Directive*, BSS) sulle norme fondamentali di sicurezza per la protezione dalle radiazioni ionizzanti" (coinvolgimento del Reparto nel Gruppo di Lavoro relativo agli aspetti medici).
- Ottimizzazione dell'impiego delle radiazioni in campo medico:
 - studio dei meccanismi di risposta radiobiologica a fotoni e a particelle cariche di linee di cellule staminali tumorali (derivate da biopsie di pazienti con glioblastoma multiforme) e da tessuto sano nell'ambito dell'esperimento RADIOSTEM finanziato dall'INFN, svolto in collaborazione con il Dipartimento di EOMM. Gli esperimenti sono condotti con fasci di protoni e ioni carbonio presso i Laboratori Nazionali del Sud-INFN e con fasci terapeutici presso il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO, <http://www.cnao.it/index.php/it/>);
 - collaborazione con l'IFO-IRE per la caratterizzazione radiobiologica in funzione del rateo di dose dell'acceleratore lineare per radioterapia TrueBeam, per l'ottimizzazione dei piani di trattamento oncologico con il sistema *standard flattened filtered beams and flattening filter-free (FFF) beam*; esperimenti effettuati utilizzando come riferimento la linea cellulare murina V79 e cellule staminali da glioblastoma multiforme;
 - partecipazione al progetto TOP-IMPLART, finanziato dalla Regione Lazio, per la realizzazione di un acceleratore per terapia con protoni: attività mirata alla progettazione e realizzazione della linea di fascio per radiobiologia e alla caratterizzazione del fascio nelle diverse condizioni sperimentali;
 - completamento dello studio relativo all'individuazione di biomarcatori di esposizione e di radiosensibilità ematologica in pazienti trattati con terapia radio metabolica per cancro alla tiroide in collaborazione con i colleghi del Policlinico Gemelli.

Rapporti ISTISAN 16/17

Reporto Bioingegneria cardiovascolare

Nel Reparto viene portata avanti una campagna di misure in laboratorio tendente a valutare i rischi per il paziente portatore di dispositivi medici impiantabili attivi (pacemaker, defibrillatori, neuro stimolatori, elettrocatereteri ecc.) derivanti dall'ambiente elettromagnetico caratteristico di una struttura sanitaria (sorgenti RFID, WIFI, RMN ecc.).

È ripreso lo studio della funzione del sistema nervoso autonomo con metodo non invasivo attraverso l'analisi delle fluttuazioni spontanee di alcune grandezze cardiovascolari e *imaging* fMRI

È continuata, per conto del Ministero della Salute, una attività ispettiva di sorveglianza e vigilanza sul mercato, dei fabbricanti di dispositivi medici.

Il Reparto è inoltre coinvolto nell'attività di certificazione CE, nell'ambito dell'organismo notificato 0373 sezione TESA, per pacemaker, neurostimolatori, programmatori.

Reporto Biomateriali e materiali contaminanti

Nel 2014 il Reparto ha proseguito la collaborazione con l'Università "Sapienza" di Roma, Facoltà Medicina e Ingegneria, con l'Università TorVergata di Roma, Facoltà Ing. Medica e Medicina, con l'Università Cattolica S. Cuore, Facoltà Medicina e con l'Università Trieste, Facoltà Medicina, nell'ambito delle attività degli Accordi di Ricerca. In particolare, è stato pubblicato un articolo in un libro, in collaborazione con la Facoltà di Ingegneria della "Sapienza" per la caratterizzazione morfologica tridimensionale di osso sano e patologico in comparazione con metodiche ad Elementi Finiti.

Sono terminati i lavori di tesi in collaborazione con la Facoltà di Medicina dell'Università Tor Vergata e anche i lavori della tesi in collaborazione con l'Università Cattolica S. Cuore. Tali ricerche sono state eseguite anche con la collaborazione della Facoltà di Medicina dell'Università di Trieste.

È proseguita l'attività di ricerca in collaborazione con la Facoltà di Medicina Veterinaria dell'Università di Teramo per la valutazione della rigenerazione ossea di scaffold innovativi drogati con cellule staminali di origine animale, inseriti in modello animale ovino.

Si è conclusa la collaborazione con il Dipartimento di Scienze, Università degli Studi "Roma Tre" sulla definizione e sull'analisi microtomografica 3D dell'anatomia delle strutture ossee dell'apparato di riproduzione dei primati.

È iniziato lo studio sulla caratterizzazione microtomografica di elettrocatereteri per pacemakers nell'ambito di un progetto di Ricerca Finalizzata 2012, giovani ricercatori, del Ministero della Salute.

È proseguita la collaborazione con il Dipartimento EOMM, Reparto Biotecnologie oncologiche ed ematologiche, per lo studio degli effetti delle terapie oncogeniche su animale e sull'utilizzo di strumentazione microCT per prove *in vivo* e *in vitro*.

Sono iniziati i lavori nell'ambito del progetto di Ricerca Finalizzata 2012 con il Dipartimento SPVSA, sugli aspetti etici e screening della popolazione affetta da sclerosi multipla.

Nel 2014 si è svolta l'attività programmata nell'ambito della Certificazione Europea e dei compiti ispettivi nell'ambito della sorveglianza per l'approvazione del Sistema di Garanzia della Qualità della produzione di DMIA.

In questo anno è stata svolta, con il Dipartimento Farmaco e l'AIFA, l'attività di controllo per la contaminazione da corpi estranei dei farmaci tramite microscopia elettronica a scansione (SEM). Mentre con il Dipartimento AMPP è stata svolta l'attività di sorveglianza del mercato riguardante giocattoli e prodotti di consumo nell'ambito della valutazione di prodotti prelevati dal mercato e dalle dogane.

Sono stati emessi diversi pareri, di competenza, sulla sperimentazione animale in base all'art. 31 del DL.vo 26/2014.

Rapporti ISTISAN 16/17

Reparto Biomeccanica e tecnologie riabilitative

- Nel campo della bioingegneria cardiovascolare, la collaborazione con la cardiocirurgia dell’Ospedale Bambino Gesù di Roma nello studio della connessione cavopolmonare totale (circolazione Fontan) nei pazienti univentricolari ha permesso l’uso di pompe assiali per sostenere la circolazione sistemica e polmonare mediante studi *in vivo* su animale e in silico. In particolare tre pazienti (2 sindromi di Duchenne e una sindrome da piccoli vasi) hanno poi usufruito dei risultati della ricerca avendone la vita salva.
- Caratterizzazione fluidodinamica, sia sperimentale che computazionale, dei dispositivi impiantabili per il sistema cardiovascolare. Tali dispositivi, essendo sempre a contatto con il sangue, richiedono un’accurata caratterizzazione delle loro proprietà di biocompatibilità, fra le quali una grande rilevanza hanno trombogenicità ed emolisi, strettamente associate alla fluidodinamica del dispositivo; il parametro studiato stato il tensore di Reynolds degli stress (*Shear Stress*).
- Sempre in linea con la tradizione del Reparto, si intende continuare la valutazione dell’uso di protesi e ortesi per l’assistenza sanitaria, anche tramite l’uso di dispositivi indossabili (wireless) sensorizzati, anche sviluppati presso il Reparto. È stata messa a punto una valigetta, kit di analisi delle prestazioni nel passo su superfici varie
- Studio del telemonitoraggio di pazienti con varie morbidità (scompenso cardiaco, BPCO, Alzheimer) con applicazioni alla ASL Roma D. Sono stati seguiti dopo organizzazione congiunta con la Raider onlus e il CAD della ASL Roma D 33 pazienti riducendo gli accessi al pronto soccorso.
- Proseguimento delle attività nel campo dell’ingegneria dei tessuti e nanotecnologie con la messa a punto di nuova strumentazione.
- Proseguimento delle attività nel campo della bioinformatica, in collaborazione con Dipartimento MIPI e Centro CNAIDS.

Reparto Dosimetria delle radiazioni e difetti radioindotti

Missione

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

Attività di ricerca

- Sviluppo, caratterizzazione e uso di sistemi e metodi dosimetrici per: tecniche avanzate di radioterapia, quali IMRT e adroterapia (TOP/IMPLART); studi epidemiologici in popolazioni esposte a basse dosi (EU-SOLO, EURADOS-WG10); risposta all’uso accidentale o ostile delle RI (EU-RENEB, EURADOS-WG10; grants dell’NIH-EPR Pilot Center; WHO-BIODOSNET); effetti delle basse dosi di RI (EU-OPERRA, Platform MELODI); dose ambientale negli esperimenti di radiobiologia presso la Major Research Infrastructure-LN-INFN Gran Sasso (INFN “Silenzio Cosmico”).
- Implicazioni radio protezionistiche per: pazienti e operatori nella radiologia interventistica (EURADOS WG12); esposizioni di *imaging* a scopo non medico; impianti dedicati al trattamento radiogeno di farmaci, alimenti e dispositivi biomedici.
- Coordinamento GS Assicurazione di Qualità in Radioterapia. Revisione ISTISAN 02/20.
- Collaborazione con strutture sanitarie e Protezione Civile per la risposta sanitaria a emergenze radiologiche.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Estensione dei protocolli operativi per controlli ufficiali di identificazione di alimenti irradiati (Ricerca finalizzata, Ministero Salute).
- Progetto per la realizzazione presso l'IRCCS di Candiolo di un CRN di Termoterapia Oncologica ("Il cancro e il calore").
- Spettroscopia EPR: Stress ossidativo in sistemi cellulari a basse dosi RI. Metallo proteine. Sviluppo di marker di melanoma.
- Partecipazione al GL ISS per la taratura della sorgente Cs-137.
- Supporto ad attività del dipartimento per misure di dosimetria.
- Partecipazione a comitati editoriali degli Annali ISS e di riviste internazionali.
- Coordinamento gruppo ISO SC2/TC85 Biodosimetry.
- Attività di controllo
- GL (Ministero Salute, IZS Puglia e Basilicata, ISS) per la "Pianificazione dei controlli ufficiali di alimenti e loro ingredienti trattati con RI".
- Gruppo di esperti per il recepimento della Direttiva 2013/59/Euratom sulle norme fondamentali per la protezione dalle RI.
- Consulenza/Pareri: autorizzazione in deroga all'art.4, comma 3 (art. 9, comma 1, del DL.vo 116 del 27/1/1992); domande di conferimento della qualifica di "sorgente riconosciuta" (art. 26 del DL.vo 230/1995 e s.m.i.); richieste di enti locali preposti al controllo degli alimenti irradiati.

Attività di docenza

- Scuola Specializzazione Fisica Medica (Università "Sapienza", Roma); Master II livello "Protezione da Eventi CBRN" (Tor Vergata, Roma); revisione tesi di dottorato, master e scuole di specializzazione nazionali e internazionali.

Reparto Fisica e tecnologie nucleari per la salute

- È proseguita, nell'ambito del progetto TOP-IMPLART in collaborazione con ENEA e ospedale Regina Elena (IFO), l'attività di sviluppo e implementazione del primo acceleratore lineare di protoni e sue componenti per uso in radioterapia oncologica e radiobiologia.
- Continuazione del progetto MBI (*Molecular Breast Imaging*) per la messa a punto di un sistema di *imaging* molecolare per scintimammografia con brevetto ISS, per diagnosi precoce di tumori alla mammella.
- Prime misure di fotoni di radiazione di frenamento per *imaging* quantitativo nell'ambito del progetto MetroMRT per la determinazione accurata della dose (SPECT quantitativa, progetto MetroMRT) rilasciata in brachiterapia.
- Caratterizzazione di camere in tecnologia GEM per tracciatori di particelle cariche in esperimenti dedicati allo studio dei componenti dei nuclei atomici, con interessanti prospettive di applicazioni mediche.
- Partecipazione alla Commissione esame Esperto Qualificato e al *Committee on Radiation Protection and Public Health* del OECD/NEA. Supporto alle attività di certificazione del Centro Nazionale di Adronterapia Oncologica (CNAO) di Pavia.

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

- Applicazione delle nanotecnologie per il delivery di agenti con potenziale attività terapeutica e per lo studio di nanomateriali impiegati in campo biomedico mediante studi ultrastrutturali, *in vitro*, ed *ex vivo* (in collaborazione con Istituto di Metodologie Chimiche del CNR di Roma; Dipartimento di Scienza della Chimica e della Tecnologia dell'Università di Tor Vergata, Roma).

Rapporti ISTISAN 16/17

- Messa a punto di procedure standardizzate per la valutazione *in vitro* della tossicità di nanomateriali su colture cellulari (nell’ambito dell’Accordo di Collaborazione tra il Ministero della Salute e l’ISS avente per oggetto lo sviluppo e l’applicazione di metodi di protocolli di prova a supporto dell’attività di vigilanza dei dispositivi medici portatori di nanostrutture e del Progetto europeo Q-Nano Infrastructures).
- Valutazione della nanotossicità e del destino intracellulare mediante analisi ultrastrutturale di nanostrutture a base di grafene, micro/nanostrutture a base di lisozima, polimeri biocompatibili, nanoparticelle di ossido di zinco, nanoparticelle di oro e nanotubi di carbonio. [In collaborazione con: Dipartimento di AMPP (ISS); *Joint Research Centre* (Ispra); Centro di Ricerca sulle Nanotecnologie applicate all’Ingegneria (CNIS) e Laboratorio di Nanotecnologie e Nanoscienze – (SSNlab) dell’Università “Sapienza” di Roma; Dipartimento di Scienza della Chimica e della Tecnologia dell’Università di Tor Vergata, Roma].
- Messa a punto di nanodispositivi per la rigenerazione tissutale su modelli *in vitro* ed *ex vivo*: studi di caratterizzazione al microscopio elettronico a trasmissione di nanostrutture di titanio e silicio (In collaborazione con il Dipartimento di Fisica, Università di Trento)
- Analisi degli effetti di agenti xenobiotici e/o sostanze naturali (liberi e/o veicolati da nanocarriers) su colture 3D di carcinoma mammario mediante indagini ultrastrutturali e biochimiche. [In collaborazione con: Istituto de Investigaciones Biomedicas-Universidad Autonoma di Madrid; Centro di Ricerca sulle Nanotecnologie applicate all’Ingegneria (CNIS) e Laboratorio di Nanotecnologie e Nanoscienze – (SSNlab) dell’Università “Sapienza” di Roma; Dipartimento di Scienza della Chimica e della Tecnologia dell’Università di Tor Vergata, Roma]
- Studio del meccanismo di azione e dell’attività farmacologica di sostanze di origine naturale, animale e vegetale, su modelli *in vitro* ed *ex vivo* mediante indagini ultrastrutturali e biochimiche. [In collaborazione con: Dipartimento MIPI (ISS); Dipartimento di Scienze Biochimiche dell’Università “Sapienza”; Istituto di Metodologie Chimiche del CNR di Roma; Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive dell’Università “Sapienza” di Roma; Istituto di Microbiologia Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma; Istituto di Chimica del Riconoscimento Molecolare (Università Cattolica di Roma); Dipartimento di Scienza della Chimica e della Tecnologia dell’Università di Tor Vergata, Roma; Centro di Ricerca per la frutticoltura; Scuola di Scienze del Farmaco e dei Prodotti della Salute di Università di Camerino; Dipartimento del Farmaco (ISS)].
- Studio della biologia delle cellule tumorali staminali di glioblastoma [In collaborazione con: Dipartimento Ematologia, oncologia e medicina molecolare (ISS); Biologia delle Cellule Staminali Neurali, Fondazione San Raffaele del Monte Tabor, Milano].
- Indagini funzionali e ultrastrutturali su cellule eucariotiche e procariotiche, agenti patogeni, e campioni *ex vivo* provenienti da donatori sani e/o pazienti affetti da patologie a varia eziologia [In collaborazione con Istituto di metodologie chimiche del CNR di Roma; Dipartimento di EOMM (ISS); SBGSA (ISS); Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive dell’Università “Sapienza” di Roma].

Reparto Modelli sistemi complessi e applicazione alla stima dei rischi

Missione

- Valutazione di tecniche speciali per Radioterapia (IMRT, Tomoterapia) attraverso la realizzazione di modelli computazionali (tecniche di simulazione Monte Carlo).
- Attività di consulenza per la tutela della salute pubblica anche in collaborazione con altri enti che si occupano di radiazioni a fini medici e ambientali.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Aspetti fisico-computazionali legati all'uso delle radiazioni non ionizzanti in campo medico (*High-intensity focused ultrasound*, HIFU).
- Dosimetria computazionale per valutazioni radioprotezionistiche delle radiazioni.
- Sviluppo di modelli matematici e tecniche di simulazione per studi radiobiologici legati agli effetti delle basse dosi di radiazione.
- Progettazione e realizzazione di sistemi elettronici digitali di controllo, di chip elettronici (VLSI), chip neuromorfi e realizzazione di sistemi di calcolo *ad hoc* per applicazioni con necessità computazionali elevate.
- Sviluppo di modelli matematici e computazionali per lo studio dei sistemi neuronali *in vivo* e *in vitro*.
- Tecniche, algoritmi e modelli per l'analisi dei dati sperimentali in elettrofisiologia.
- Studi di modelli teorici e simulazioni numeriche della dinamica del DNA.

Attività di ricerca

- Dosimetria computazionale e sviluppo di metodi di calcolo per applicazioni sanitarie:
 - Progetto Monte Carlo-INFN e Progetto *Eurados-Computational Dosimetry*: responsabilità Task LINAC (*LINear Accelerator simulation*).
- Modellizzazione e simulazioni degli effetti delle radiazioni ionizzanti sulle cellule umane:
 - Responsabilità Task LIBIS (Low dose/dose rate gamma Irradiation facility for *In vitro* Biological Systems) nell'ambito del Network of Excellence DoReMi (Low Dose Research for Multidisciplinary Integration).
- Studi di neuroscienza computazionale e dispositivi elettronici neuromorfi:
 - Progetto EU CORONET; realizzazione e test di sistemi di registrazione-stimolazione (*closed-loop*);
 - Progetto EU CORTICONIC e Progetto DYNAMOCORTEX II: Dynamic and Modulation of Cortical Network Rhythms in different brain states;
 - Progetto Italia-USA BRUCOS sviluppo di griglie per registrazione e stimolazione in superficie corticale.
- Studi di modelli teorici di sistemi complessi:
 - Iniziative specifiche DISCOSYNP (Disorder and Complex Systems and Non-equilibrium Phenomena) e MI41 dell'INFN.

Attività istituzionale, di controllo e formazione

- Partecipazione alla istruttoria per il recepimento della direttiva 2013/59/EURATOM sulle norme fondamentali di sicurezza per la protezione contro i pericoli derivanti dalle esposizioni alle radiazioni ionizzanti (BSS).
- Sono state seguite tesi di laurea specialistica, di dottorato di ricerca e tesi/tirocini di specializzazione post-laurea.
- È stata svolta attività didattica in modo continuativo presso:
 - la Scuola di Specializzazione in Fisica Medica dell'Università "Sapienza" di Roma (Tecniche computazionali di simulazione Monte Carlo per applicazioni mediche);
 - il Dipartimento di Fisica dell'Università "Sapienza" di Roma (Corso Reti Neurali per laurea magistrale).

Reparto Patologia infettiva ultrastrutturale

- Analisi tramite approcci multidisciplinari (microbiologici, biochimici, molecolari ultrastrutturali) dell'attività antivirale della lattoferrina bovina e di peptidi da essa derivati su diversi sistemi virus-cellula.
- Progetto finanziato Peptides from lactoferrin as new therapeutic agents against influenza virus infection.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Registrazione Brevetto Italiano No. 0001408732 “Peptidi della Lattoferrina per l’uso come inibitori ad ampio spettro dell’infezione da virus dell’influenza” (3 luglio 2014).
- Valutazione degli effetti della lattoferrina bovina sulle proprietà patogene (adesione, invasione, traslocazione, sopravvivenza nei macrofagi, produzione di biofilm) di ceppi di *E. coli* appartenenti al pathovar AIEC (*Adhesive Invasive E. coli*) isolati da pazienti pediatrici affetti da Crohn o colite ulcerosa. Analisi della modulazione della risposta infiammatoria da parte della lattoferrina bovina in presenza o assenza di batteri.
- Progetto finanziato “Lattoferrina bovina e malattie infiammatorie croniche intestinali”.
- Ricerche volte all’ottimizzazione della biocompatibilità di materiali nanostrutturati costituenti i dispositivi medici.
- Progetto finanziato *Novel nanostructured coating for dental implants and prostheses with high osseointegration efficiency*.
- Studi sugli effetti dell’interazione di nanoparticelle ingegnerizzate con proteine dell’immunità naturale e con sistemi *in vitro*. Valutazione degli effetti dell’esposizione a nanoparticelle ingegnerizzate sulla suscettibilità alle infezioni batteriche e virali.
- Caratterizzazione e identificazione di agenti patogeni e di fattori di virulenza tramite immunoelettromicroscopia anche in collaborazione con altri Dipartimenti dell’ISS e con altre Istituzioni.
- Valutazione di pratiche di autorizzazione in deroga per l’uso di modelli animali riguardanti tematiche di competenza del Reparto e verifiche CE di dispositivi medici non attivi.

Reparto Radiazioni non ionizzanti

Sono proseguite le attività di valutazione dei rischi connessi alle esposizioni di popolazione e lavoratori alle radiazioni non ionizzanti negli ambienti di vita e di lavoro, con particolare riferimento alle esposizioni ai campi elettromagnetici nelle strutture sanitarie, alle esposizioni a luce blu emessa da sistemi di illuminazione pubblica a LED, alle esposizioni alle radiazioni non ionizzanti nell’ambito di trattamenti estetici.

Conclusi due studi epidemiologici sui rischi per la salute connessi alle esposizioni residenziali ai campi magnetici a bassa frequenza.

Reparto Radioattività e suoi effetti sulla salute

Attività di ricerca

- Valutazione dello stato di salute delle popolazioni dei Comuni sedi di impianti nucleari italiani: analisi dati di mortalità, stima dei casi attesi per diverse ipotesi di esposizione e confronto con gli altri studi epidemiologici (progetto co-finanziato dal CCM; 2 rapporti scientifici inviati al Ministero della Salute).
- Piano Nazionale Radon per la riduzione del rischio di tumore polmonare in Italia, seconda fase di attuazione: attività di ricerca varie, tra cui: 1) stima della mortalità per tumore polmonare attribuibile all’esposizione al radon nelle Regioni italiane; 2) coordinamento e supporto alle attività svolte dalle Regioni (progetto co-finanziato da Ministero Salute; 2 rapporti scientifici inviati al Ministero della Salute, 2 rapporti inviati alle Regioni).
- Valutazione dell’esposizione complessiva professionale e non professionale dei lavoratori alla radioattività naturale sul territorio italiano: coordinamento seconda indagine nazionale sull’esposizione al radon nelle abitazioni e inizio analisi dati (progetto co-finanziato da Telecom).

Rapporti ISTISAN 16/17

- Esposizione a radon e radiazione gamma in alcuni Paesi europei (Serbia, Kosovo, Macedonia): collaborazione alla pianificazione, realizzazione e analisi dati di alcune survey (4 pubblicazioni su riviste internazionali).
- Protezione dal radon nei Paesi europei: 1) valutazioni unbiased delle esposizioni e stima della mortalità per tumore polmonare attribuibile all'esposizione al radon per fumatori e non fumatori; 2) sviluppo e valutazione critica di policy (2 pubblicazioni su riviste internazionali).
- Collaborazione a studio epidemiologico italiano sui fattori di rischio per leucemie infantili e neuroblastomi (2 pubblicazioni su rivista internazionale).
- Partecipazione al progetto IAEA-MODARIA relativamente ai NORM (Naturally Occurring Radioactive Materials).
- Valutazione dell'impatto radiologico dei residui industriali usati nei materiali da costruzione anche nell'ambito della EU COST Action NORM4Building (1 pubblicazione su rivista internazionale).
- Partecipazione al progetto INFN "Silenzio cosmico".
- Sviluppo di modelli per la stima della dose da radiazione gamma emessa da materiali da costruzione (1 pubblicazione su rivista internazionale).

Attività internazionali

- Consulenza in radioprotezione: partecipazione al gruppo di esperti (due per ogni Stato) previsto dall'art.31 del Trattato Euratom (due riunioni a Lussemburgo).
- Consulenza per normative internazionali: contributo all'elaborazione del regolamento europeo su livelli massimi di radioattività in alimenti in caso di incidenti nucleari.
- Consulenza su radioprotezione e ricerca: deputy del rappresentante italiano al Comitato di programma di Horizon 2020, sezione Euratom/Fission (2 riunioni a Brussels e 1 in Italia).
- Formazione e consulenza in radioprotezione: 1) partecipazione al progetto europeo *Training Schemes on Nuclear Safety Culture (TRASNUSAFE)*, 2) partecipazione al network IAEA-ENVIRONET-In Situ, al network EAN-NORM e al Working Group ALARA Culture; 3) collaborazione con il CEN/TC 351/WG3 *Dose assessment of emitted gamma radiation* (varie riunioni).
- Radioprotezione (radon): consulenza per l'IAEA e la WHO sulle *radon survey* e sulla protezione dai rischi sanitari da esposizione al radon (due workshop in Europa e uno in Sud America; una guida tecnica IAEA).

Attività nazionali

- Coordinamento del Piano Nazionale Radon (dal 2005): 1) gestione dell'Archivio Nazionale Radon, 2) attivazione del sito web www.iss.it/radon, 3) elaborazione di schede tecniche per sistemi di prevenzione dell'ingresso del radon nei nuovi edifici, 4) elaborazione di linea guida per indagini sulla distribuzione territoriale del radon *indoor* (diversi rapporti inviati al Ministero Salute e alle Regioni).
- Consulenza su normative in radioprotezione: 1) collaborazione al recepimento interministeriale della Direttiva 2013/59/Euratom sulla radioprotezione, tramite: partecipazione al gruppo redazionale, coordinamento dei GdL sul radon e sui NORM, partecipazione al GdL su protezione dei lavoratori, al GdL su protezione della popolazione, al GdL su emergenze radiologiche e nucleari (14 riunioni); 2) collaborazione col Ministero della Salute al recepimento della Direttiva 2013/51/Euratom su radioattività in acque destinate al consumo umano (11 riunioni).

Monitoraggio della radioattività in Italia: collaborazione con ISPRA e varie ARPA per l'elaborazione di linee guida in materia, tramite coordinamento della task su valutazione

Rapporti ISTISAN 16/17

- delle dosi, partecipazione alle task su acque potabili, NORM, radon (elaborazione linee guida per ognuna delle task).
- Consulenza (alla Protezione Civile) su emergenze radiologiche e nucleari: partecipazione a esercitazione di incidente simulato, come componenti del CEVaD (Centro di Elaborazione e Valutazione Dati nelle emergenze radiologiche e nucleari).
 - Formazione su radon: organizzazione corso nazionale (di 2 giorni) sulla protezione dai rischi da esposizione al radon alla luce della nuova direttiva europea, rivolto al personale ASL.
 - Consulenza (alle Regioni e al Ministero Salute) su: problematiche di radioprotezione connesse ai poligoni militari.
 - Consulenza (alle Regioni e al Ministero Interno) su: problematiche di radioprotezione connesse a depositi di materiale NORM (fosfogessi).
 - Consulenza (ai NAS) su: problematiche di radioprotezione connesse a discariche.
 - Consulenza a Ministero Salute per elementi di risposta a interrogazioni parlamentari su: esposizione al radon.
 - Pareri alle Regioni su: radioattività in acque potabili, proposta di legge regionale sul radon nelle abitazioni.
 - Pareri all'autorità giudiziaria su: esposizione di lavoratori a radon.
 - Consulenza (al Ministero Salute) su: "Rapporto 2012-2013 sullo Stato Sanitario del Paese", capitolo "Radiazioni".
 - Consulenza (a ISPRA) su: 1) criteri per la localizzazione di un deposito superficiale di smaltimento dei rifiuti radioattivi a bassa e media attività; 2) Annuario 2013 dati ambientali; 3) X Rapporto sulla Qualità dell'ambiente urbano.

Reparto Tecnologie fisiche in biomedicina

Nell'ambito della missione del Dipartimento di TES, il Reparto svolge attività di ricerca, istituzionale e di controllo nei seguenti ambiti:

- Metabolomica con spettroscopia ¹H NMR di sistemi modello *in vitro* (cellule staminali normali e tumorali) per un approccio innovativo nella comprensione del metabolismo delle cellule staminali che permetta, stabilendo una correlazione tra parametri biologici e dati clinici, una migliore previsione del livello di aggressività del tumore e nuove opportunità per terapie modellate sul paziente:
 - Identificazione e caratterizzazione di cluster metabolici per 47 linee di cellule staminali tumorali da reperti chirurgici di Glioblastoma multiforme (*Glioblastoma Stem cells*, GSC). Collaborazione con EOMM.
 - Identificazione e prima assegnazione in spettri NMR dell'alfa-aminoacido e correlazione dei dati NMR con *Overall Survival e Progression Free Survival*. Collaborazione con EOMM.
 - Studio dell'organizzazione e risposta bioenergetica di cellule GSCs (selezionate sulla base della loro appartenenza ai cluster metabolici) e relativi mezzi di coltura dopo stimolo con modulatori della fosforilazione ossidativa e della glicolisi anaerobica (oligomicina e desossiglucosio). Collaborazione con EOMM.
 - Analisi ultrastrutturali delle GSCs dopo stimolo con oligomicina e desossiglucosio per monitorare alterazioni della attività e della struttura mitocondriale in collaborazione con il Reparto MUTIA (TES) e con EOMM.
- Studio degli effetti di radiazioni ionizzanti di diversa qualità (raggi X, fasci di protoni e di adroni) su pathways metabolici di cellule (tumorali; staminali normali e staminali tumorali) e relativi mezzi di coltura con particolare riferimento al metabolismo energetico:

Rapporti ISTISAN 16/17

- Studio dei meccanismi di risposta metabolica a fotoni e a particelle cariche, di linee di cellule staminali tumorali (derivate da biopsie di pazienti con glioblastoma multiforme) e da tessuto sano, nell'ambito dell'esperimento RADIOSTEM finanziato dall'INFN, svolto in collaborazione con il Dipartimento EOMM e con il Reparto BRI (TES). Gli esperimenti sono condotti con fasci di protoni e ioni carbonio presso i Laboratori Nazionali del Sud-INFN e con fasci terapeutici presso il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO).
- Radioprotezione in campo medico e assicurazione di qualità nell'uso di tecniche radiologiche (radioterapia e radiologia interventistica) attraverso il coordinamento di Gruppi di studio per elaborazione di linee guida, organizzazione di corsi, dibattiti e convegni:
 - Conclusione delle attività relative al Progetto del Ministero della Salute "Problematiche connesse alle esposizioni da radiazioni ionizzanti di operatori e pazienti in Radiologia Interventistica"- facente parte del Programma Strategico "Sicurezza e Tecnologie Sanitarie"; stesura di testi e presentazione dei risultati ottenuti a convegni.
 - Progetto europeo OPERRA (*Open Project for the European Radiation Research Area*) nell'ambito del Programma EURATOM *Nuclear Fission, Safety and Radiation Protection*. Partecipazione al task Group 4.3.2, con lo scopo di elaborare un questionario rivolto ai possibili Stakeholder attivi nel settore della radioprotezione per la raccolta di indicazioni utili ad identificare le priorità di ricerca; partecipazione al processo di elaborazione della seconda OPERRA call (dicembre 2014); Analisi dati e criticità.
 - Seguito del mandato all'ISS di *Program Manager* da parte del Ministero della Salute, partecipazione allo *European Joint Programme (EJP) CONCERT (Concerted Program for Integration of Radiation Protection Research)*, sottomesso a ottobre 2014 e attualmente in fase di valutazione da parte della EC-EURATOM.
- Altro
 - Sono proseguite, fino a marzo 2014, le attività connesse alla partecipazione in qualità di membro del Comitato Nazionale di Bioetica (CNB) di un componente del Reparto.

Reparto Tecnologie per la biologia dei sistemi

- È stato realizzato il nucleo di un sistema software di supporto alla diagnosi medica basato su tecniche di intelligenza artificiale. La base di conoscenza e il motore inferenziale si basano su una rete cosiddetta Naive Bayes. Si è cominciato a popolare il database sintomi/patologie e se ne è progettata una versione che ottimizza la diagnosi in termini di appropriatezza. Quest'ultima versione è stata oggetto di una domanda di deposito di brevetto in Italia.
- Per quanto riguarda il settore della biofisica, delle neuroscienze e della psicologia cognitiva l'attività di ricerca è stata orientata alla valutazione comparativa di diversi metodi computazionali per la quantificazione della connettività tra aree cerebrali coinvolte in un compito motorio di *finger tapping*. Inoltre è stata finalmente individuata e caratterizzata da un punto di vista strutturale, la specie neurotossica coinvolta nei meccanismi d'azione di proteine amiloidi coinvolte in importanti malattie neurodegenerative, quali il morbo di Alzheimer o di Parkinson. Questa specie è costituita da oligomeri instabili di basso peso molecolare: dimeri, trimeri e tetrameri.
- È stato potenziato il cluster di calcolo parallelo espandendo un nodo biprocessore della capacità di calcolo di 32 cores HT dotandolo di due moduli GPGPU tesla k40 della capacità di 2880 cores di calcolo ciascuna.

*Rapporti ISTISAN 16/17**Reparto Valutazione e qualità delle tecnologie biomediche*

Attività di ricerca

- Rendicontazione finale del programma strategico RF2008 “Sicurezza e Tecnologie Sanitarie” (Programma complessivo, Progetto Capofila e unità Operativa).
- Impiego della tecnica di valutazione integrata cinematica-pressione di contatto su pazienti con piede piatto e con paralisi cerebrale infantile.
- Valutazione biomeccanica della funzione e del danno motorio in pazienti diabetici a rischio di ulcera plantare.
- Applicazione di metodi statistici avanzati nella valutazione di segnali ERG sub-microvolt ottenuti in studi clinici finalizzati alla cura di patologie della retina.
- Uso di stimoli luminosi cromatici e tecniche ERG nello studio dell’emicrania.
- Partecipazione al progetto Health Governance Unit, ISS-MAE-Egitto (laboratorio BSL3).
- Partecipazione al progetto ALERT 2015. (Sistema integrato di biosensori).
- Formulazione di proposte progettuali (H2020-PHC MOCAN, NET-2013-02355234).
- Attività istituzionale di controllo e formazione
- Valutazione tecnica di Centri Trapianto in collaborazione con il CNT.
- Certificazione CE di protesi articolari, revisione generale delle procedure di prova, gruppo di lavoro ON.
- Pareri per autorizzazioni in deroga, procedimenti TAR e laboratori di biosicurezza BSL4.
- Partecipazione a comitati CEI, con emissione di nuova norma CEI 62-236 (dispositivi di misura della pressione plantare) e progetto di guida CEI (software in contesto sanitario).
- Corso residenziale per operatori sanitari: “La misura delle pressioni di contatto nella valutazione del gesto motorio: elaborazione dei segnali acquisiti”.
- Corso esterno per operatori sanitari (Pisa): “Lavorare in sicurezza, Requisiti strutturali, tecnologici e gestionali del Centro Trapianti”.
- Docenza universitaria (bioingegneria) e tesi di laurea.

Descrizione dei Reparti**Reparto Biofisica delle radiazioni ionizzanti**

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- studi di base sugli effetti biologici a livello cellulare e molecolare (danno e riparazione del DNA) di fotoni e particelle cariche, individuazione dei meccanismi ed elaborazione di modelli di azione, in relazione a radioprotezione e radioterapia.
- Individuazione delle caratteristiche biofisiche e radiobiologiche di fasci di radiazioni rilevanti allo sviluppo di radioterapie innovative (in particolare, adroterapia).
- Studio di effetti biologici di rilievo per la valutazione del rischio da esposizioni protratte a radiazioni, sia sparsamente che densamente ionizzanti (in particolare nelle condizioni normalmente associate alle condizioni lavorative, mediche e ambientali).
- Studi di effetti biologici rilevanti alla valutazione del rischio associato alla radiazione spaziale in voli ad alta quota.
- Sviluppo e impiego di modelli cellulari sperimentali e di metodologie analitiche per la valutazione di danni cellulari radioindotti.
- Sviluppi di nuove tecnologie fisiche nell’uso delle radiazioni in campo medico.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Studi di RMN volti alle applicazioni in radioterapia anche tramite l'individuazione di indicatori predittivi della risposta cellulare al trattamento.
- Sviluppo di metodologie per il miglioramento di qualità nelle tecnologie che applicano radiazioni ionizzanti in medicina.
- Studio di problematiche etiche relative alla sperimentazione clinica che fa uso di radiazioni ionizzanti.

Reperto Bioingegneria cardiovascolare

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- sviluppo di algoritmi di analisi di segnali cardiaci di superficie ed endocavitari.
- Studio delle interferenze elettromagnetiche sui dispositivi medici di supporto vitale e sui dispositivi medici impiantabili attivi.
- Valutazione di sicurezza ed efficacia dei dispositivi medici: realizzazione di simulatori per prove *in vitro* e messa a punto e validazione di modelli numerici.
- Progettazione elettronica e meccanica di strumentazione biomedica per il sistema cardiovascolare.
- Progetto e realizzazione di sistemi di telemonitoraggio di segnali e parametri di interesse cardiovascolare.

Reperto Biomateriali e materiali contaminanti

Il Reparto è considerato di importanza strategica per il Dipartimento, in relazione ai compiti istituzionali e di ricerca nell'ambito dell'SSN. Le attività del Reparto si riferiscono a:

- caratterizzazione di biomateriali e di supporti per la ricrescita di tessuti biologici e/o utilizzati come rivestimento di dispositivi impiantabili mediante microscopia elettronica e microtomografia 3D.
- Valutazione tecnologica *in vitro* e *in vivo* delle prestazioni di nuovi materiali e di nuovi approcci biofarmacologici e terapie cellulari impiegate nella medicina rigenerativa.
- Valutazione biomeccanica di dispositivi e materiali impiantabili in odontostomatologia e ortopedia.
- Valutazione tecnologica *in vitro* e *in vivo* su modello animale (studi ultrastrutturali, cellulari, microtomografici, istologici) degli eventuali effetti patologici di materiali microcompositi e nano compositi.
- Caratterizzazione chimico-fisica di materiale particolato fine mediante microscopia elettronica, spettroscopia a raggi X a dispersione di energia, spettroscopia di foto-elettroni e classificazione delle particelle con metodi di analisi multivariata.
- Studio della correlazione tra le caratteristiche fisico-chimiche e le proprietà tossicologiche di particelle e fibre a seguito di esposizione di modelli cellulari *in vitro*.
- Studi sulla diffusione dei materiali contaminanti naturali e artificiali in ambienti e matrici diverse.
- Identificazione e caratterizzazione mediante microscopia elettronica analitica di materiali contaminanti in prodotti di varia natura (analisi corpi estranei, alimenti, ecc.).

Rapporti ISTISAN 16/17

Reparto Biomeccanica e tecnologie riabilitative

Le attività del Reparto si riferiscono a: ricerca di base, progettazione hardware e software, applicazioni alla clinica relative a tematiche di biomeccanica dell'apparato locomotore e del sistema cardiovascolare, tecnologie diagnostiche e riabilitative, analisi del movimento umano, metodologie e protocolli sperimentali, implementazione di metodologie di Valutazione Tecnologica in relazione a dispositivi medici e servizi di pertinenza, Fluidodinamica Sperimentale e Ingegneria dei Tessuti e in particolare:

- ricerca e controllo nell'ambito della valutazione dei Dispositivi Medici Impiantabili (DMI);
- Attività di certificazione di DMI secondo Direttiva 93/42/CEE (protesi d'anca, valvole cardiache, protesi vascolari e aortovalvolari, stent cardio-vascolari e periferici con e senza farmaco, dispositivi per annuloplastica, dispositivi realizzati con tessuto di origine animale (Direttiva 2003/32/CE).
- Coordinamento dell'attività dei laboratori di Certificazione – Esame di Tipo.
- Attività di vigilanza sui DMI secondo Direttiva 93/42/CEE, 90/385/CEE, 2003/32/CEE.
- Pareri sulla sperimentazione clinica dei DMI.
- Applicazione della gestione dei rischi ai dispositivi medici (UNI CEI EN ISO 14971);
- Valutazione degli esiti di interventi terapeutici e riabilitativi.
- Sviluppo di strumenti e metodi di prova per la valutazione funzionale del sistema neuromuscoloscheletrico (valutazione dell'abilità motoria) e del sistema cardiovascolare con riguardo al danno al sangue.
- Sviluppo di modelli biomeccanici per lo studio di alterazioni funzionali, compresi studi di fluidodinamica computazionale.
- Sviluppo di dispositivi, apparecchiature e metodi di supporto dell'intervento terapeutico.
- Sviluppo e integrazione di sistemi di monitoraggio/assistenza/riabilitazione nella telemedicina.
- Sviluppo di strumenti indossabili innovativi per il monitoraggio di parametri fisiologici.
- Sviluppo di ausili chirurgici innovativi.

Reparto Dosimetria delle radiazioni e difetti radioindotti

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- studi di dosimetria in radioterapia (sviluppo e caratterizzazione clinica di sistemi dosimetrici per la radioterapia conformazionale).
- Promozione e coordinamento di interconfronti dosimetrici fra i Centri di Radioterapia sul territorio nazionale.
- Metodi e studi per la dosimetria retrospettiva di soggetti esposti, tramite determinazione con tecnica di risonanza paramagnetica elettronica o risonanza di spin elettronico (*Electron Paramagnetic Resonance*, EPR), dei radicali liberi e difetti radioindotti (es. utilizzo dei tessuti dentali, con applicazione anche in studi internazionali di coorte per la valutazione del rischio radiologico).
- Sviluppo di metodi di dosimetria retrospettiva ambientale con tecniche di luminescenza (*PhotoStimulated Luminescence*, PSL e *ThermoLuminescence*, TL).
- Identificazione e dosimetria di alimenti irradiati, ai fini della loro sicurezza d'uso.
- Studio di modificazioni indotte in macromolecole biologiche (tecnica EPR).

Rapporti ISTISAN 16/17

Reparto Fisica e tecnologia nucleare per la salute

Il Reparto progetta e sviluppa strumentazione innovativa, applicata alla salute umana, in cui è coinvolta prevalentemente radiazione ionizzante che ha origine nel nucleo atomico. Sono in corso attività di ricerca applicata a:

- diagnosi e terapia di tumori;
- *imaging* molecolare con radionuclidi su modelli animali;
- monitoraggio ambientale di radioattività e inquinamento atmosferico.

Queste attività sono affiancate dalla ricerca sperimentale di base in fisica (sub)nucleare e si avvalgono delle tecnologie avanzate sviluppate in quest'ultimo contesto.

Reparto Metodi ultrastrutturali per terapie innovative antitumorali

Il Reparto svolge le seguenti attività:

Missione

- Individuazione di nuovi marcatori tumorali come bersaglio di nuovi trattamenti terapeutici.
- Studio di sostanze naturali di origine vegetale e animale per l'individuazione di nuovi agenti chemosensibilizzanti e citotossici.
- Impiego delle nanotecnologie per il miglioramento dell'efficienza terapeutica in termini di specificità, farmacodinamica e farmacocinetica.

Attività di ricerca

- Analisi degli effetti di agenti xenobiotici e/o sostanze naturali (liberi e/o veicolati da nanocarriers) su colture 3D e cellule con proprietà stem ottenute da linee tumorali umane.
- Applicazione delle nanotecnologie per il *delivery* di agenti con potenziale attività terapeutica, mediante studi *in vitro*, *in vivo* ed *ex vivo*.
- Studio del meccanismo di azione e dell'attività farmacologica di sostanze di origine naturale, animale e vegetale, su modelli *in vitro* ed *ex vivo*.
- Indagini ultrastrutturali su cellule eucariotiche e procariotiche, agenti patogeni, e campioni *ex vivo* provenienti da donatori sani e/o pazienti affetti da patologie a varia eziologia.
- Messa a punto di procedure standardizzate per la valutazione *in vitro* della tossicità di nanoparticelle.

Attività istituzionali e di controllo

- Autorizzazioni in deroga per l'uso di modelli animali per la sperimentazione di prodotti nanotecnologici e sostanze naturali.
- Controllo di corpi estranei in campioni di diversa origine mediante microscopia elettronica.

Reparto Modelli di sistemi complessi e applicazioni alla stima dei rischi

L'attività del Reparto si basa sullo sviluppo e impiego di metodologie teoriche e computazionali per la simulazione e lo studio di sistemi complessi di interesse biomedico, per l'uso delle radiazioni a fini terapeutici e per la valutazione dell'impatto sanitario dei rilasci radioattivi. Sono in corso attività di ricerca applicate a:

sviluppo di tecniche computazionali per l'ottimizzazione dei sistemi di trattamento radioterapeutici e stima del rischio radiobiologico. Utilizzo di sistemi di calcolo avanzato per simulazioni MonteCarlo in applicazioni radioterapeutiche innovative.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Modellizzazione e simulazioni degli effetti delle radiazioni ionizzanti sulle cellule umane;
- Studi di neuroscienza computazionale e dispositivi elettronici neuromorfi.
- Studi di modelli teorici e simulazioni numeriche della dinamica del DNA.
- Valutazione delle conseguenze sulla salute del rilascio di materiale radioattivo (criteri e modelli per la stima dei processi di contaminazione ambientale e delle relative conseguenze sanitarie, anche in rapporto a eventi incidentali e intenzionali).

Reparto Patologia infettiva ultrastrutturale

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- studi ultrastrutturali sulla morfogenesi virale e sulle modificazioni cellulari e subcellulari indotte da agenti infettivi.
- Sviluppo e applicazione di nuove tecnologie per l'immunocaratterizzazione di agenti trasmissibili.
- Studi ultrastrutturali su fattori di virulenza di agenti infettivi.
- Studio del meccanismo di azione di farmaci naturali ad attività antivirale e antibatterica.
- Studio, basato su tecniche di microscopia ottica ed elettronica e di biologia cellulare, delle interazioni tra modelli cellulari e agenti patogeni, per la valutazione del danno cellulare e subcellulare.

Reparto Radiazioni non ionizzanti

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- Valutazione e riduzione dei rischi delle radiazioni non ionizzanti (campi elettrici emagnetici statici e a frequenze estremamente basse, campi elettromagnetici a radiofrequenza e microonde, radiazione infrarossa, visibile e ultravioletta, nell'ambiente e in altre condizioni comportanti l'esposizione a tali radiazioni).
- Studi sull'interazione dei campi elettrici, magnetici ed elettromagnetici e della radiazione ottica con i sistemi biologici e l'organismo umano.
- Studi sui possibili effetti sulla salute dei campi magnetici a 50 Hz.
- Studi sui possibili effetti sulla salute dei campi ad alta frequenza (es. telefoni cellulari).
- Dosimetria personale e valutazione dei rischi della radiazione ultravioletta anche in aree a forte depauperamento di ozono.

Reparto Radioattività e suoi effetti sulla salute

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- Valutazione delle esposizioni, delle dosi e dei rischi sanitari connessi all'esposizione della popolazione e dei lavoratori alla radioattività, e più in generale alle radiazioni ionizzanti, in situazioni normali (es. radon, NORM) e incidentali (es. Chernobyl e Fukushima).
- Predisposizione e coordinazione programmi per la prevenzione e riduzione dei rischi connessi alla radioattività, incluso l'informazione della popolazione, con particolare riguardo al radon (Piano Nazionale Radon).
- Supporto agli organismi internazionali (WHO, UNSCEAR, IAEA, ICRP, EU, ecc.), nazionali (Ministeri Salute, Ambiente, ecc.) e regionali e locali (assessorati sanità e ambiente, ARPA, ASL, ecc.) su radioattività e radioprotezione.

Rapporti ISTISAN 16/17

Reparto Tecnologie fisiche in biomedicina

Le aree di attività del Reparto si riferiscono a:

- sviluppo di nuove tecnologie fisiche nell'uso delle radiazioni in campo medico.
- Studi di RMN volti alle applicazioni in radioterapia anche tramite l'individuazione di indicatori predittivi della risposta cellulare al trattamento.
- Sviluppo di metodologie per il miglioramento di qualità nelle tecnologie che applicano radiazioni ionizzanti in medicina.
- Studio di problematiche etiche relative alla sperimentazione clinica che fa uso di radiazioni ionizzanti.

Reparto Tecnologie per la biologia dei sistemi

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- creazione e messa a punto di una piattaforma per studi di *systems biology* impiegante tecnologie di calcolo parallelo; potenziamento e ottimizzazione dell'architettura del cluster di calcolo.
- Sviluppo di un sistema hardware/software per la visualizzazione 3D interattiva e in tempo reale di macromolecole di interesse biomedico.
- Studio della struttura dell'aggregato tossico della calcitonina come modello di proteina amiloide e studio dell'interazione di tale struttura con modelli di membrane lipidiche; simulazione della struttura dell'aggregato tossico di proteine amiloidi con tecniche di dinamica molecolare.
- Sistemi cognitivi: studio dei meccanismi di comunicazione tra aree cerebrali e individuazione delle strutture fondamentali che la veicolano in compiti cognitivi.
- Attività di ricerca e sviluppo mirata alla realizzazione di *middleware* di supporto alla diagnostica medica e per un uso appropriato dei test diagnostici.

Reparto Valutazione e qualità delle tecnologie biomediche

L'attività del Reparto è rivolta in generale a temi di sanità pubblica e di ricerca biomedica.

Nel campo sanitario vengono applicate competenze di tipo ingegneristico, applicate a temi quali:

- valutazione di strutture ospedaliere pubbliche in cui si svolgono attività di trapianto di organi, in collaborazione con il CNT.
- Gestione e sicurezza delle tecnologie nelle strutture sanitarie, principalmente a livello di infrastrutture e impianti.
- Cooperazione internazionale allo sviluppo, in progetti di tipo sanitario.

Nel campo della ricerca biomedica si svolgono studi con applicazione di strumenti e metodi di misura, principalmente in relazione alle funzioni del sistema nervoso.

I progetti e le collaborazioni in atto sono principalmente rivolte a:

- analisi della funzione visiva nell'uomo, con metodi elettrofisiologici, psicofisici e ottici;
- analisi del controllo motorio e della postura.

I risultati vengono applicati in studi riguardanti lo sviluppo e la valutazione di metodi diagnostici e la sperimentazione clinica di terapie innovative.

Rapporti ISTISAN 16/17

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

Il Centro Nazionale AIDS per la Patogenesi e Vaccini contro l'HIV/AIDS (CNAIDS) è stato costituito nel corso del 2005. Il Centro nasce come necessaria strutturazione delle attività istituzionali, scientifiche, progettuali e di coordinamento del Reparto AIDS del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate.

Missione del Centro è la lotta contro l'HIV/AIDS e le sindromi associate tramite lo sviluppo di vaccini e approcci terapeutici innovativi basati sullo studio dei meccanismi patogenetici dell'infezione da HIV e della sua progressione. A tale scopo, il Centro è stato strutturato per svolgere una ricerca di tipo "traslazionale", cioè dalla ricerca di base alla sperimentazione clinica.

L'organizzazione dei Reparti riflette questo tipo di approccio, necessario allo sviluppo di strategie preventive e terapeutiche. Avvalendosi del coordinamento di programmi nazionali e internazionali e della cooperazione con l'Industria, il Centro vuole assicurare l'implementazione e il trasferimento dei nuovi presidi preventivi e terapeutici al cittadino, garantendo una corretta sinergia tra Pubblico e Privato.

Obiettivo del Centro è, infatti, assicurare i benefici della ricerca non solo ai Paesi sviluppati ma, soprattutto, ai Paesi dove l'infezione da HIV e l'AIDS rappresentano una grave emergenza socio-sanitaria ed economica. In questo contesto le attività del Centro, con il *know-how* scientifico e tecnologico che ne deriva, la sua leadership in network nazionali e internazionali e le sue molteplici cooperazioni con i Paesi in via di Sviluppo e con le Agenzie Umanitarie, lo rendono un soggetto di riferimento nazionale e internazionale nella lotta contro l'HIV/AIDS.

Il Centro Nazionale AIDS è strutturato in 5 Reparti: 1) Patogenesi dei *Retrovirus*, 2) Interazione *Virus-ospite* (Core Lab di Immunologia), 3) Retrovirologia sperimentale e modelli di primati non umani (Core Lab di Virologia), 4) Sperimentazione clinica (Core Lab di Sperimentazione), e 5) Infezioni da *Retrovirus* nei Paesi in via di Sviluppo.

Resoconto attività 2015

Oltre ai Progetti Speciali, nel 2015 il Centro Nazionale AIDS ha condotto vari altri progetti e attività:

Sperimentazioni cliniche

(finanziate da Ministero della Salute, Ministero degli Affari Esteri e AIFA)

Nell'ambito del Programma di sviluppo di un vaccino contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina ricombinante, biologicamente attiva, *Tat* di HIV-1, dopo la conclusione della sperimentazione clinica terapeutica di Fase II del vaccino *Tat* in soggetti HIV+ in terapia HAART (ISS T-002), dal 2013 si è proceduto con l'attivazione degli 8 centri clinici coinvolti nello studio osservazionale (ISS T-002 EF-UP) per l'estensione per ulteriori 3 anni del monitoraggio dei pazienti che avevano preso parte allo studio ISS T-002, con l'obiettivo di valutare la persistenza degli effetti immuno-virologici indotti dall'immunizzazione con la proteina *Tat*.

In parallelo, il Centro sta sviluppando approcci vaccinali innovativi basati sulla combinazione di *Tat* con la proteina strutturale Env deleta della regione V2 di HIV, in collaborazione con Novartis. La sicurezza e immunogenicità di questo nuovo approccio

Rapporti ISTISAN 16/17

vaccinale sono state valutate in uno studio clinico preventivo di Fase I (ISS P-002) in tre centri clinici in Italia che si è concluso nel 2014, e il cui *report* finale è stato completato e inviato alle autorità competenti nel corso del 2015. Oltre a ciò, sono state avviate valutazioni immuno-virologiche esploratorie di seconda linea previste dal protocollo per meglio definire l'attività di questo nuovo approccio vaccinale. Il Centro ha anche proseguito le sue attività nell'ambito del "Programma per sostenere il Ministero della Salute del Sudafrica nello sviluppo di un Programma nazionale di risposta globale all'HIV e AIDS", finanziato dal Ministero degli Affari Esteri. Nel corso del 2015 è stato inviato alle autorità competenti il report finale del trial terapeutico di Fase II con il vaccino *Tat* (ISS T-003) completato in Sudafrica nel 2014, ed è stato iniziato uno studio osservazionale di follow-up (ISS T-003 EF-UP), con l'obiettivo di valutare la persistenza degli effetti immuno-virologici indotti dall'immunizzazione con la proteina *Tat* dei pazienti dello studio ISS T-003. Parallelamente, sono proseguite le valutazioni immuno-virologiche degli studi osservazionali condotti in soggetti HIV+ in trattamento HAART o *naïve* alla terapia attivati e completati tra il 2007 e il 2013 in Italia (ISS OBS T-002, ISS OBS T-003) e Sudafrica (ISS OBS T-004).

Infine nell'ambito della ricerca indipendente sui farmaci finanziata dall'AIFA si sta completando la sperimentazione clinica monocentrica volta a studiare l'attività anti-tumorale e la tollerabilità degli HIV-PI (indinavir) in associazione a chemioterapia convenzionale in pazienti sieronegativi affetti da sarcoma di *Kaposi* classico in stadio avanzato, attivato nel 2008, con l'obiettivo di valutare la risposta clinica e i fattori prognostici di risposta alla terapia o di progressione.

New therapeutics and immunogens generated by incorporating short RNAs and protein antigens in exosomes

Il Progetto approvato nell'ambito della "Ricerca finalizzata 2010" (con scadenza prorogata a novembre 2016) è finanziato dal Ministero della Salute.

Gli scopi principali del presente progetto sono: a) ingegnerizzare piccoli RNAi allo scopo di ottimizzarne l'incorporazione negli esosomi; b) costruire una piattaforma vaccinale CTL basata sull'utilizzo di esosomi ingegnerizzati. La prova di principio circa la fattibilità e l'efficacia della strategia di RNAi basata sull'uso degli esosomi è stata perseguita secondo i seguenti stadi: Valutazione degli effetti sulle cellule bersaglio degli RNAi incorporati negli esosomi. Esosomi contenenti gli RNAi sono stati utilizzati per trattare appropriate culture cellulari dove l'efficienza di veicolazione di RNAi è stata misurata per mezzo di RT-(q)PCR, mentre l'efficienza dell'RNAi è stata testata in termini di modulazione dell'espressione del gene bersaglio e del relativo prodotto proteico. Gli esosomi contenenti sequenze pre-miR146a sono stati utilizzati per trattare cellule della linea umana *T.Jurkat*, che non esprimono il miR146a ma, al contempo, esprimono grandi quantità di CXCR4. Le cellule sono state analizzate sia per la presenza del miR146a che per l'inibizione dell'mRNA di CXCR4. Le cellule sono state anche saggiate per la possibile modulazione della proteina CXCR4. In modo analogo, gli esosomi contenenti antagonisti miR146a sono stati usati per trattare cellule K562, cellule che esprimono alti livelli di miR146a, e i relativi effetti sono stati analizzati in termini di inibizione dell'espressione di CXCR4. La piattaforma vaccinale CTL basata sull'uso di esosomi ingegnerizzati è stata sviluppata nei termini dell'analisi dell'efficacia degli esosomi *Nefmut* misurata come protezione dallo sviluppo del tumore. L'attività antitumorale degli esosomi a base *Nefmut* è stata valutata inoculando topi *C57 Black/6* con cellule tumorali TC-1 esponenti HPV-E7. L'inoculo di cellule tumorali è stato praticato su animali già vaccinati con esosomi (vaccino preventivo), e riprodotto su topi non trattati, che sono stati in seguito vaccinati con gli esosomi (vaccino terapeutico). L'inibizione della crescita tumorale e la riduzione della massa tumorale sono stati considerati come i parametri valutativi di elezione.

Rapporti ISTISAN 16/17

Development of Genetic Antibodies against HIV/AIDS in the Nonhuman Primate Model

Progetto finanziato dal Ministero della Salute nell'ambito del Progetto Nazionale AIDS.

Nonhuman Primate Model for HIV/AIDS: a platform to evaluate the humoral correlate(s) of protection and to generate therapeutic antibodies against structural and nonstructural HIV-1 proteins

Progetto finanziato nell'ambito dell'Accordo di collaborazione ITALIA/USA. Nel corso del 2015 il CNAIDS ha inoltre continuato il lavoro riguardante la generazione e sviluppo di anticorpi ricombinanti a catena singola (scFV) a scopo terapeutico contro HIV/AIDS. In tale ambito, RNA estratto da linee cellulari selezionate di scimmia vaccinate con *Tat* o *Tat/ΔV2-ENV* e producenti *in vitro* anticorpi anti-*Tat* e/o *ΔV2-Env*, è stato amplificato e frammenti di catene VH/VL sono stati assemblati in vettori di espressione. Tramite phage display abbiamo ottenuto ad oggi 2 anticorpi scFV contro *Tat* che ci proponiamo di caratterizzare estensivamente (legame, mappatura degli epitopi, attività biologiche e attività antivirali quali ADCVI, neutralizzazione, *Tat* rescue, saggio della inibizione della fusione cellulare). Nel corso del 2015, sia in ambito internazionale (AmfAR) che nazionale (Ministero della Salute, Ricerca Sanitaria) sono stati presentati progetti con l'obiettivo di sviluppare un nuovo approccio terapeutico contro HIV/AIDS basato sulla combinazione di scFV e TALEN e mirante alla "cura" contro HIV.

Valore predittivo della proteina CXCL-10 (IP-10) nella progressione dell'infezione da HCV in pazienti co-infetti HIV-1/HCV

Progetto GILEAD. L'obiettivo del progetto è quello di valutare se IP-10 e la forma troncata di IP-10 siano presenti nel plasma di pazienti co-infetti HIV/HCV e utilizzare le due forme delle proteine come biomarker plasmatico in grado di predire e monitorare la co-infezione. Ad oggi sono stati arruolati 29 pazienti per la maggior parte di origine caucasica. Tutti i pazienti hanno livelli di HCV plasmatici rilevabili senza distinzione apprezzabili tra pazienti HCV infetti o co-infetti HIV/HCV. I pazienti co-infetti pur essendo plasmaviremia negativi presentano copie di DNA provirale (range 2-96 copie/μg di DNA). I nostri risultati indicano che la concentrazione di IP10 plasmatica presenta una significativa correlazione con cellule CD4+/CD26+ e CD8+/CD26+ ma non con CXCR3 che pure è espresso nelle due popolazioni linfocitarie.

Fattori virali e marcatori di infiammazione identificati in pazienti sottoposti a ART e correlati ad una prognosi favorevole della malattia: la popolazione sensibile dei migranti

Progetto finanziato nell'ambito del fellowship program 2014-2016 della *Gilead Science*. L'obiettivo del progetto è dirilevare biomarcatori infiammatori e virali utili per la valutazione, il monitoraggio e la predizione dell'efficacia della terapia antiretrovirale in soggetti HIV+ autoctoni e migranti con un diverso background genetico, immunologico e virologico.

Studi mirati alla caratterizzazione molecolare e di sequenza di regioni variabili e costanti della gp120 di HIV in varianti del virus che si selezionano nei differenti stadi della malattia

Progetto finanziato dal Ministero della Salute nell'ambito del Progetto Nazionale AIDS.

Nel corso del 2014, sono stati completati studi mirati a caratterizzare le varianti di HIV-1 sottotipo C (il sottotipo più rappresentato a livello globale ed estremamente diffuso in Africa Sub-Sahariana) isolate da individui sudafricani e dello Swaziland a diverso stadio della malattia (stadio di infezione recente, stadio cronico e stadio tardivo). Questi studi hanno dimostrato che nella fase cronica della malattia si selezionano varianti che mostrano un allungamento della sequenza aminoacidica della regione variabile VI della gp120, insieme ad un aumento dei siti putativi di glicosilazione in questa regione e una diminuzione della carica elettrica totale della regione V5 che tende a diminuire nella transizione da infezione recente a infezione cronica e ad aumentare nuovamente nel passaggio alla fase tardiva. Anche le regioni costanti della gp120 vanno incontro a cambiamenti nella fase cronica, in particolare vengono selezionate varianti che presentano un aumentato numero di siti sotto pressione selettiva positiva nella regione C3, la

Rapporti ISTISAN 16/17

maggior parte dei quali costituita da siti putativi di glicosilazione. Questi siti si trovano principalmente nella regione alfa-2 elica della porzione C3 e in prossimità dei siti di legame ai recettori cellulari per le chemochine. L'interpretazione di questi dati è che nella fase cronica della malattia si selezionano, nelle regioni variabili e costanti menzionate, varianti che consentono al virus di eludere il riconoscimento da parte della risposta immunitaria specifica per HIV. I risultati ottenuti sono stati pubblicati in riviste scientifiche *peer reviewed*, ad alto *Impact Factor*.

Descrizione dei Reparti

Reparto Infezioni da retrovirus nei Paesi in via di sviluppo

La missione del Reparto è quella di studiare gli aspetti patogenetici, clinici, virologici ed epidemiologici dell'infezione da HIV nei Paesi in via di sviluppo e nelle popolazioni "fragili e sensibili" a rischio di infezione da HIV nel nostro Paese, quali migranti, adolescenti, tossicodipendenti, omosessuali, detenuti, ecc., allo scopo di incrementare la conoscenza della storia naturale dell'HIV/AIDS in contesti sociali economicamente disagiati e/o caratterizzati da peculiari aspetti ambientali, culturali e igienici e promuovere adeguati comportamenti di prevenzione dall'infezione. Un aspetto particolarmente importante della missione è quello di contribuire a migliorare i servizi di Sanità Pubblica nei Paesi in via di sviluppo per creare le basi per studi epidemiologici, virologici e patogenetici dell'infezione da HIV in loco in collaborazione con le autorità scientifiche e politiche del Paese ospitante, incluse le sperimentazioni cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS.

In linea con la sua missione, il Reparto esegue studi virologici ed epidemiologici in popolazioni selezionate, residenti in Italia, "fragili" o "sensibili", secondo la definizione che ne dà l'ECDC, e nella popolazione generale italiana, allo scopo di monitorare l'eterogeneità dei sottotipi e delle forme ricombinanti di HIV circolanti in queste popolazioni. In particolare, il Reparto è impegnato in studi per identificare i differenti sottotipi e le forme ricombinanti e per investigare la presenza di varianti di HIV portatrici di mutazioni che conferiscono resistenza ai farmaci antiretrovirali circolanti nelle popolazioni sensibili dei migranti, dei detenuti e dei tossicodipendenti. I risultati finora ottenuti mettono in evidenza un'elevata eterogeneità delle forme di HIV e la presenza di varianti con mutazioni di resistenza alla terapia antiretrovirale anche in individui naïve per la terapia e, pertanto, confermano la necessità di attuare appropriate strategie di sorveglianza delle variabilità molecolare dei ceppi di HIV circolanti nelle popolazioni "sensibili" e nella popolazione generale italiana, allo scopo di attuare o rinforzare strategie di contenimento della diffusione di queste varianti in Italia.

Il Reparto è anche impegnato in attività di prevenzione dell'infezione da HIV. In particolare collabora in studi mirati a monitorare i comportamenti a rischio di gruppi vulnerabili, quali i giovani adolescenti e ad implementare interventi di prevenzione.

Inoltre il Reparto è impegnato nel campo della formazione del personale sanitario a contatto con le popolazioni fragili dei migranti con l'obiettivo di migliorare le conoscenze riguardo il contesto sociale e culturale dei pazienti e promuovere un maggiore accesso della popolazione migrante ai servizi dell'SSN.

Nell'ambito di un Programma finanziato dal Ministero degli Affari Esteri, mirato a supportare le strategie di contenimento dell'infezione attuate dal governo sudafricano, il personale del Reparto è coinvolto nella conduzione di un trial clinico terapeutico di Fase II in Sudafrica con il vaccino contro l'HIV/AIDS, basato sulla proteina Tat di HIV-1 (trial ISS T-003), sviluppato dal Centro Nazionale AIDS. Le attività del Reparto in questo ambito sono: a)

Rapporti ISTISAN 16/17

conduzione di attività di rafforzamento delle infrastrutture e delle capacità cliniche e di laboratorio di due siti in Sudafrica coinvolti nel trial e supporto ai centri clinici sudafricani coinvolti nel Progetto alla conduzione del trial (in doppio cieco su 200 volontari); b) conduzione di attività di supporto al Governo sudafricano centrale e provinciale per l'offerta di servizi sanitari correlati alla somministrazione di farmaci antiretrovirali. Infine, il Reparto è inserito nelle attività di valutazione e verifica della conformità dei dispositivi medico-diagnostici *in vitro* relativi all'infezione da HIV-1 e HIV-2 e all'infezione da HTLV-I e HTLV-II.

Reparto Interazione virus-ospite e core laboratorio di immunologia

Il Reparto svolge studi di base nel campo dell'infettività di HIV, dell'immunità umorale, dell'immunità cellulo-mediata naturale e acquisita, e delle relazioni funzionali che intercorrono tra il sistema vascolare e il sistema immune nel corso dell'infezione da HIV e altri patogeni, quali i virus oncogeni associati ai tumori AIDS-relati, o in risposta ad immunogeni, quali antigeni di HIV/SIV. Sulla base di questi studi, il Reparto sviluppa e/o valida nuovi immunogeni e nuove strategie di vaccinazione sistemica e mucosale contro l'HIV/AIDS, per lo sviluppo di strategie preventive e terapeutiche innovative applicabili all'uomo. Il Reparto include il *Core Lab* di immunologia del Centro che sviluppa, valida e utilizza saggi standardizzati per la caratterizzazione delle risposte umorali e cellulari nel campo sia dell'immunità naturale che adattativa, *in vitro* ed *ex vivo*. Le principali attività del Reparto sono volte i) a determinare gli effetti di Tat, da solo o complessato ad Env, sull'infettività di HIV e immunomodulatori su cellule presentanti l'antigene (APC), con particolare riguardo alla selettiva internalizzazione, mediata da recettori integrinici, della proteina da parte delle APC (cellule dendritiche, endoteliali e macrofagi), alla successiva attivazione cellulare e capacità di aumentarne la risposta immunitaria diretta contro l'HIV; ii) allo studio delle risposte innate e adattative cellulari in seguito all'infezione da HIV o all'immunizzazione con vaccini basati su Tat, mediante valutazione dell'attività immunoregolatoria e omeostatica della proteina, usata come antigene vaccinale, su immunoattivazione e immunosenescenza; iii) a sviluppare immunogeni di nuova concezione basati su Tat ed Env modificati e altre molecole (integrine) coinvolte nel complesso di entrata di HIV, per lo sviluppo di nuove strategie vaccinali contro l'HIV/AIDS; iv) a determinare il ruolo di Tat, da solo o complessato ad Env, sia nell'induzione/modulazione di risposte anticorpali neutralizzanti sia nella capacità di modificare il pathway di entrata di Env, rendendolo dipendente dalle stesse integrine che mediano l'internalizzazione di Tat e inibendo il riconoscimento di Env da parte dei recettori naturali presenti sulle APC con conseguente aumento della suscettibilità e della permissività di queste cellule all'infezione; v) allo studio dell'interazione tra la proteina Tat e l'endotelio e il cross-talk con cellule linfo-monocitarie, mediante la valutazione dell'adesione e internalizzazione della proteina in cellule endoteliali e la produzione di citochine infiammatorie, con implicazioni sulla suscettibilità all'infezione da HIV da parte delle cellule endoteliali e trasmissibilità del virus a cellule linfo-monocitarie, per l'approfondimento delle conoscenze relative al cross-talk tra sistema vascolare e immune nonché dello sviluppo di patologie cardiovascolari in corso di infezione da HIV; vi) a sviluppare terapie innovative contro l'angiogenesi e i tumori associati e non all'infezione da HIV. A questo proposito è previsto l'utilizzo degli inibitori della proteasi dell'HIV per fermare la progressione e le recidive del carcinoma intraepiteliale della cervice uterina (CIN) nelle persone HIV negative. Inoltre, al fine di valutare un possibile effetto antitumorale del vaccino Tat, verificheremo la capacità di linee cellulari di carcinoma uterino HPV16+ di internalizzare Tat e gli effetti sull'espressione di geni e proteine cellulari o del papillomavirus (HPV).

Rapporti ISTISAN 16/17

Reparto Patogenesi dei retrovirus

Attività svolta dal Reparto ha riguardato:

- Sviluppo di una piattaforma vaccinale CTL dove gli antigeni proteici vengono fusi al C-terminale di Nefmut (un mutante della proteina Nef di HIV-1 isolato nel nostro laboratorio) per essere incorporati negli esosomi, sfruttando la capacità di questo mutante di incorporarsi ad alti livelli negli esosomi. Esperimenti *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato la possibilità di semplificare in modo critico l'applicazione di questa strategia per la cui efficacia abbiamo dimostrato essere sufficiente l'impiego di metodiche di vaccinazione con DNA.
- Studio dei meccanismi di diffusione dell'infezione di HIV nel paziente infetto, con particolare riguardo alla formazione dei *viral reservoirs* e della slatentizzazione del virus HIV. Sulla base delle nostre recenti osservazioni secondo le quali esosomi da cellule infettate da HIV-1 incorporano proteine biologicamente attive (in particolare la metalloproteasi ADAM17), abbiamo esteso le nostre osservazioni sugli effetti degli esosomi sull'espressione di HIV in cellule primarie latentemente infette. I risultati di questi studi potranno avere rilevanza non solo per svelare nuovi meccanismi patogenetici di HIV, ma anche per migliorare le attuali strategie farmacologiche mirate all'eradicazione del virus.
- Studi sugli effetti patogenetici della proteina regolatoria Nef di HIV, in particolare come effettore dei meccanismi indotti da esosomi rilasciati da cellule infette da HIV-1.

Reparto Retrovirologia sperimentale e modelli di primati non umani

Il Reparto affronta tematiche di ricerca di base, di patogenesi dell'infezione con SIV, virus chimerici SIV/HIV (SHIV), HIV e di ricerca applicata sulla immunogenicità ed efficacia di nuovi approcci preventivi e terapeutici contro l'HIV/AIDS. Nel corso del 2014 è terminato il lavoro sull'efficacia protettiva di un Tat-vaccino con particolare enfasi allo studio del profilo delle sottoclassi di IgG nel plasma di scimmie vaccinate e non con proteina Tat di HIV con diverso outcome virologico dopo infezione sperimentale con SHIV. Altre attività del Reparto sono state indirizzate a studi di patogenesi delle infezioni virali e retrovirali (infettività e tropismo virale, caratterizzazione di varianti virali emergenti nelle fasi precoci dell'infezione mucosale) e allo studio delle interazioni virus-ospite con particolare riguardo al profilo genetico (MHC). Parte delle attività sono state focalizzate sullo studio della replicazione di isolati primari di HIV-1 in cellule dendritiche, macrofagi e linfociti T CD4+ mediante l'utilizzo di ceppi CCR5-tropici (M-tropici), CXCR4-tropici (T-tropici) e CCR5/CXCR4-tropici (dual-tropici). Nel campo della patogenesi, il lavoro si è focalizzato sulla caratterizzazione di genomi virali nel tratto genitale maschile e in altri distretti linfoidi e non linfoidi di scimmie incluse in diversi studi preclinici di vaccinazione preventiva. In prosecuzione di progetti precedenti, cloni di cellule B derivate da scimmie vaccinate e "protette" dopo challenge con SHIV89.6P e produttori *in vitro* anticorpi contro Tat ed Env sono stati utilizzati per generare anticorpi ricombinanti a catena singola (scFV) a scopo terapeutico. In particolare, tramite phage display, sono stati identificati due scFV (VH/VLλ) contro Tat. Le sequenze codon ottimizzate sono state inserite nel vettore di espressione pOPE101-215Yol. La produzione e purificazione di questi due scFV sono in corso secondo metodologie standardizzate. Seguiranno quindi studi per la loro caratterizzazione (legame, mappatura degli epitopi, attività biologiche e attività antivirali quali ADCVI, neutralizzazione, Tat rescue, saggio della inibizione della fusione cellulare). Contestualmente, nel corso del 2015, sono stati sottoposti progetti con l'obiettivo di sviluppare un nuovo approccio terapeutico contro HIV/AIDS basato sulla combinazione di scFV e

Rapporti ISTISAN 16/17

TALLEN, mirante alla “cura” contro HIV. Il Reparto sulla base della propria specifica esperienza, ha continuato il lavoro mirante alla determinazione quantitativa di HIV-1 in campioni biologici di pazienti arruolati in trial clinici. Oltre allo sviluppo di nuove metodologie molecolari e biologiche intese a studiare aspetti dell’immunità acquisita e innata, in qualità di core-lab di virologia, il Reparto sviluppa e standardizza metodiche finalizzate al rilevamento di virus, anticorpi o proteine in campioni biologici di scimmie (sangue e tessuti) con metodiche di biologia cellulare, molecolare e istologica. Nel 2015 il Reparto ha continuato le attività di formazione di studenti nel corso di laurea specialistica fornendo ai candidati una formazione completa per quanto riguarda la sicurezza e la gestione autonoma di un progetto di ricerca che sia applicabile in campo biomedico/clinico.

Reparto Sperimentazione clinica (core laboratorio di sperimentazione)

Il Reparto è costituito da quattro Unità funzionali integrate: Laboratorio Centralizzato di Immunologia e Virologia per le Sperimentazioni Cliniche (Unità di laboratorio congiunta ISS/IFO San Gallicano), Clinical Trial Management, Analisi e validazione dati, Validazione Preclinica.

Le attività del Reparto sono centrate sulla preparazione e la conduzione di sperimentazioni cliniche volte alla valutazione di candidati vaccinali innovativi per la prevenzione e la terapia dell’HIV/AIDS.

In particolare le attività del Reparto includono:

- preparazione della documentazione tecnico-scientifica relativa alla richiesta di approvazione all’uso nell’uomo di nuovi candidati vaccinali.
- preparazione della documentazione tecnico-scientifica e clinica necessaria per l’attivazione e la conduzione di sperimentazioni cliniche.
- conduzione di sperimentazioni cliniche di Fase I-II, compreso il coordinamento e il monitoraggio delle attività realizzate nei centri clinici, anche attraverso la collaborazione con *Contract Research Organization* (CRO).
- realizzazione di test immunologici e virologici previsti nelle fasi di pre-screening, trattamento e follow-up dei volontari/pazienti inclusi nelle sperimentazioni cliniche (*Core Lab* di Immunologia e Virologia).
- standardizzazione e validazione di test immunologici specifici per la valutazione di candidati vaccinali (ISS-*Core Lab* di Immunologia e Virologia).
- analisi statistica dei dati relativi agli studi preclinici e clinici.
- preparazione di specifiche relazioni tecniche e documentazione finale relativa alle sperimentazioni cliniche.

Rapporti ISTISAN 16/17

CENTRO NAZIONALE DI EPIDEMIOLOGIA, SORVEGLIANZA E PROMOZIONE DELLA SALUTE

Il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) ha la missione di coordinare e sostenere studi epidemiologici sui principali problemi di sanità pubblica in Italia, di promuovere e coordinare sistemi di sorveglianza e registri e di promuovere interventi sostenibili ed evidence based di prevenzione e promozione della salute. Il CNESPS opera attraverso l'integrazione di attività di servizio e di ricerca, con speciale attenzione a fornire risposte ai problemi scientifici dell'SSN, del Ministero della Salute, dell'AIFA, degli Assessorati Regionali alla Salute e delle Aziende Sanitarie. Nello svolgimento delle sue attività è elevato il grado di interazione con le strutture centrali e territoriali dell'SSN e con altri istituti e organismi nazionali (AGENAS, AIFA, ISTAT, IZS, INMP, Istituto Nazionale Tumori, Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer, Università, IRCCS, Società scientifiche).

Da anni il CNESPS svolge attività di formazione rivolta al personale dell'SSN, sia con corsi di tipo frontale nella propria sede o nelle regioni che ne fanno richiesta che con corsi a distanza.

Il CNESPS è conosciuto a livello internazionale e interagisce con i principali istituti stranieri di salute pubblica e con numerosi organismi internazionali quali la WHO e le istituzioni statunitensi (*Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, Institute of Health Metrics de University of Washington*), con l'Unione Europea (DG-SANCO, DG-Research, EMA, ECDC). Al proprio interno è presente il *WHO Collaborating Centre on Research on Alcohol* del CNESPS, il cui mandato di collaborazione è stato rinnovato sino al 2017, che fornisce consulenza e assistenza al *WHO Regional Office for Europe* per il Programma Alcol e Droga e partecipa ai *working group meeting*.

Molte attività vengono condotte con il supporto di finanziamenti a progetti o su convenzioni i cui committenti principali sono istituzioni europee, altre istituzioni internazionali, Regioni e Ministero della Salute e che richiedono il supporto di personale aggiuntivo a progetto. Le convenzioni e gli accordi di collaborazione così stipulati comportano una notevole mole di attività amministrativo-gestionale che viene espletata nel Centro.

L'attività scientifica del Centro viene condotta in 9 Reparti tematici, l'Ufficio di Statistica (interlocutore ufficiale del Sistema Statistico Nazionale) e il Registro Nazionale di Procreazione Medicalmente Assistita (unità indipendente dal 2006) che sono descritti di seguito nel dettaglio. Sono poi presenti presso la Direzione 3 gruppi di lavoro: a) l'Unità di Formazione e Comunicazione, con competenze trasversali relative non solo alla formazione ma anche alla progettazione e ai processi comunicativi; b) i sistemi di sorveglianza PASSI e Passi d'Argento che raccolgono in continuo informazioni sui fattori di rischio e comportamenti connessi alla salute nella popolazione adulta e anziana italiana, sul grado di conoscenza e adesione ai programmi di prevenzione delle malattie croniche, sulla qualità della vita e sul bisogno di salute; c) il gruppo sulle Patologie Cronico Degenerative Complesse (costitutosi a fine 2015) che svolge attività e progetti che hanno come obiettivo primario la promozione della salute e la prevenzione primaria, secondaria e terziaria delle patologie cronicodegenerative complesse, nell'ottica di promuovere la gestione integrata di tali patologie, con attività di supporto ad azioni di governance e networking.

All'interno del CNESPS è anche presente una biobanca che contiene più di 290.000 campioni raccolti da circa 40.000 persone di tutte le età, linkati con i dati raccolti al momento del prelievo (stili di vita, fattori di rischio, condizioni a rischio, patologie, fattori ambientali) e seguiti nel tempo per morbosità e mortalità (www.iss.it/biobankcnesps).

Rapporti ISTISAN 16/17

La gestione delle attività amministrative e di supporto tecnico alla ricerca e sorveglianza viene condotta da varie segreterie dedicate (amministrativa per contratti, convenzioni e acquisti, per la gestione del personale, per le missioni, per la documentazione, per il supporto editoriale grafico) collocate presso la Direzione in collaborazione con le segreterie dei singoli Reparti e gruppi di attività.

A fine 2015 il Centro includeva 144 persone, di cui 86 a tempo indeterminato, più 1 distaccato, 46 a tempo determinato a carico di progetti di ricerca e 7 a carico di fondi ISS. Infine erano presenti 4 persone tra tirocinanti, dottorandi e borsisti.

La quasi totalità delle risorse economiche gestite nel Centro proviene da accordi di collaborazione con istituzioni esterne. Alla fine del 2015 ne risultano attive nel Centro 155 (tra accordi di collaborazione e convenzioni di ricerca).

Resoconto attività 2015

Le attività condotte sono sintetizzate per tipologia (ricerca, sorveglianza, formazione, comunicazione) e per interlocutori preferenziali al fine di fornire un quadro generale di come il CNESPS contribuisca in modo istituzionale al ruolo dell'ISS nell'SSN. Si è evidenziata la componente più rilevante che caratterizza l'attività anche se in molti casi le attività implicano più aspetti. Per la descrizione delle attività condotte su specifici argomenti di salute si rimanda alla parte relativa ai singoli reparti/unità operative presenti nel Centro. Un paragrafo a parte è dedicato alle attività che l'Ufficio di Statistica svolge per tutto l'Istituto, mentre le attività scientifiche dello stesso gruppo sono inserite nel rendiconto generale.

Attività di ricerca epidemiologica

- Salute generale della popolazione adulta: utilizzazione dei dati del Sistema di Sorveglianza PASSI per attività di ricerca su diverse tematiche con diversi gruppi e enti di ricerca (Osservatorio Nazionale Screening, IGEA, AIE, Age.Na.S, Università di Torino, CPO Piemonte, ISPO Toscana, SIPREC, Epi Piemonte, CeRIMP, INAIL, ISTAT, WHO), in particolare progetti sulle disuguaglianze di salute (progetto Age.Na.S “CRISALIDI: Misurare l'impatto della crisi sulla salute e sulle disuguaglianze” e progetto Age.Na.S “Realizzazione di un sistema standardizzato di misure delle disuguaglianze di salute, in sistemi d'indagine e sorveglianza già disponibili al fine di identificare priorità e target e valutare l'impatto di elementi di contrasto”);
- Salute in aree inquinate: studi sull'impatto dell'esposizione ad amianto in collaborazione con il Dipartimento AMPP e Area di Ricerca INAIL/ISPESL; studio del rischio riproduttivo in aree inquinate, con conclusione dell'attività nell'ambito del Progetto CCM coordinato da IFC/CNR; approfondimento sul profilo di salute dei residenti nella Val d'Agri;
- Studi su patologie varie: studio dei ricoveri ripetuti per le principali patologie, con il Ministero della Salute; studi su tumori basati su fonti correnti innovative, quali le cause multiple di morte e sull'incidenza di alcune neoplasie (quali il Linfoma di Hodgkin) a partire dalle ospedalizzazioni, in collaborazione con il Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche e Anatomopatologiche dell'Università “Sapienza” di Roma; studio su refertazione e diagnostica dei mesoteliomi, con il Registro Mesoteliomi del Lazio; messa a punto di una metodologia per stimare l'incidenza delle malattie rare attraverso l'analisi delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) in collaborazione con il CNMR dell'ISS; studio dei ricoveri per nefropatia a Taranto e Statte in collaborazione con il Dipartimento AMPP dell'ISS e la ASL di Taranto; analisi esplorativa della base

Rapporti ISTISAN 16/17

dati SDO per la possibile estensione alle fasce di età maggiori di 4 anni dell'algoritmo utilizzato per le stime dell'incidenza del Diabete Mellito di Tipo 1 tra i bambini di 0-4 anni; studi epidemiologici sul fenomeno suicidario, in collaborazione con NESMOS - UOC. di Psichiatria, Centro per lo Studio e per la Prevenzione dei Disturbi dell'Umore e del Suicidio;

- Malattie cardiovascolari: analisi sulla associazione fra i fattori di rischio cardiovascolare e lo sviluppo di tumori e quella fra i fattori di rischio cardiovascolare e i disturbi cognitivi utilizzando la banca dati del Progetto CUORE (www.cuore.iss.it); proseguito il follow-up delle coorti longitudinali con l'aggiornamento della mortalità specifica per causa; conclusione del progetto CCM sulle Coorti di popolazione seguite longitudinalmente per 20-30 anni. Collaborazione internazionale con *Imperial College* di Londra nell'ambito di *The Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Disease Project* per l'analisi sui fattori di rischio e loro andamento delle malattie non trasmissibili e con il *National Institute for health and welfare* di Helsinki per lo studio prognostico sulla sindrome metabolica nelle coorti europee seguite longitudinalmente MORGAM;
- Epidemiologia clinica: aggiornato il Follow-Up dei pazienti a 3 anni dalla procedura cardiaca di impianto di valvola cardiaca (TAVI o AVR) dello studio OBSERVANT; conclusione del progetto *Quality of life, cognitive abilities and costs of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement* coordinato dalla Regione Emilia Romagna; conclusione dello studio *TAVI versus traditional approaches in treating severe symptomatic aortic stenosis*; prime analisi dello studio PRIORITY su una popolazione di pazienti sottoposti a intervento di BPAC isolato; avviato lo studio sul trattamento del Forame Ovale Pervio a cui hanno aderito 60 neurocardiologie Italiane (Studio OPTION); proseguite le attività di collaborazione con il gruppo della Cardiologia Riabilitativa per lo Studio gestione dei pazienti nel post-infarto; ultimata la raccolta dati dei pazienti con epatite cronica da HCV (studio PITER); con l'INMP avviata una revisione della letteratura scientifica per evidenziare documenti evidence-based dedicati alle popolazioni migranti e la definizione dei temi prioritari su cui orientare la produzione delle linee guida; partecipazione alla *Joint Action JA- Alcove 2* dove il CNESPS ha il co-coordinamento del WP5 sulla gestione delle crisi acute (BPSD) e partecipa al WP4 sulla diagnosi tempestiva. Attività di supporto al Piano Nazionale Demenze con implementazione della "Mappa dinamica dei servizi sanitari e socio-sanitari dedicati alle demenze" e del portale specifico denominato "Osservatorio demenze"; iniziata l'elaborazione di un Registro di patologia della SLA nella Regione Lazio; elaborazione di una Linea Guida sull'uso del passaporto biologico negli atleti; implementata un'attività di epidemiologia clinica nella costruzione delle evidenze scientifiche nel settore della neuroriabilitazione; costruzione di un network di clinici e riabilitatori nella gestione dei pazienti atassici, con paraparesi spastica, distrofia miotonica e cefalea cronica per attività di ricerca; collaborazione scientifica con centri clinici dedicati alle demenze, malattia di Parkinson, SLA, sclerosi multipla ed epilessia;
- Farmaco-epidemiologia: conclusa la raccolta dei dati dello Studio Apache il cui obiettivo è promuovere l'adesione alle raccomandazioni sulla profilassi antibiotica perioperatoria in chirurgia elettiva pediatrica; analisi finale dei dati dello studio di coorte *ProChange* sul profilo beneficio-rischio della profilassi con anticoagulanti in pazienti sottoposti a chirurgia protesica dell'anca e del ginocchio; conduzione di uno studio di coorte retrospettivo tra gli utilizzatori incidenti di tiotropio *Handihaler* e *Respimat* nel periodo 2011-2013 nelle Regioni Umbria e Lombardia per la valutazione del rischio cardiovascolare tra le due formulazioni; condotto nella Regione Umbria uno studio descrittivo per valutare la proporzione di utilizzatori di farmaci biologici anti-TNF; è

Rapporti ISTISAN 16/17

- stato condotto uno studio per stimare, utilizzando i dati dei ricoveri ospedalieri, il tasso di incidenza di intossicazione nella popolazione pediatrica italiana nel periodo 2002-2012; proseguite le attività di supporto alla rete regionale di farmacovigilanza in collaborazione con la Commissione Regionale per la Farmacovigilanza; studio caso-controllo per stimare il rischio di discrasie ematiche associate all'uso di inibitori di pompa protonica nella Regione Umbria; stesura del rapporto sull'analisi dei dati prescrizione farmaceutica dell'anno 2014 e predisposizione di una reportistica periodica da utilizzare per l'analisi della prescrizione in medicina generale nella PA di Bolzano; studio multicentrico sulla sicurezza dei farmaci e vaccini in pediatria per stimare il rischio di ospedalizzazione tramite Pronto Soccorso associato all'assunzione di farmaci e/o vaccini per alcune patologie acute; condotte, su richiesta di AIFA, indagini per la valutazione di impatto di misure adottate per la prevenzione degli errori terapeutici da farmaci basate sulla casistica rilevata nell'ambito del progetto FarViCAV Nazionale;
- Tumori: stima degli indicatori di incidenza, sopravvivenza e prevalenza dei tumori rari per sottogruppi nosologici (Rapporto AIRTUM 2015 sui Tumori Rari in Italia; progetto RITA-2); conclusione delle attività del progetto “I pazienti lungo sopravvivenuti per neoplasie in età pediatrica e adolescenziale”; avviate le attività del progetto EPICOST che vuole fornire ai decisori di politica sanitaria uno strumento di analisi utile alla pianificazione delle risorse da destinare all'oncologia e di cui avvalersi per valutare la spesa attuale e prevedere l'impegno economico futuro; proseguita l'attività del progetto internazionale Transexpo, che prevede l'identificazione di una coorte di bambini che hanno vissuto in edifici nei quali si trovano cabine elettriche di trasformazione e pubblicazione dei risultati dello studio caso-controllo SETIL su esposizione a campi magnetici a 50 Hz e leucemia infantile; proseguita la collaborazione, nell'ambito del consorzio INTERPHONE, alle attività relative a due studi:
 - esposizione a rumore e rischio di neurinoma del nervo acustico;
 - localizzazione intracranica dei gliomi in relazione all'esposizione da telefoni cellulari;proseguita l'attività di monitoraggio, sintesi e divulgazione delle evidenze scientifiche sui rischi da esposizione a campi elettromagnetici a frequenza estremamente bassa (ELF) e a radiofrequenza (RF).
 - Salute donna e bambino: proseguita l'attività di coordinamento di un progetto di ricerca sui near miss ostetrici da emorragia grave del post partum, rottura d'utero, placentazione anomala invasiva e isterectomia peripartum in collaborazione con 6 regioni Italiane; conduzione di varie indagini campionarie su tematiche relative al percorso nascita;
 - Procreazione medicalmente assistita: aggiornamento del censimento dei centri italiani che offrono percorsi dedicati/integrati per la preservazione della fertilità delle pazienti oncologiche e partecipazione al “Progetto istituzione biobanca del tessuto ovarico e cellule germinali per giovani donne affette da neoplasia o malattie croniche degenerative a rischio di insufficienza ovarica iatrogena”; collaborazione al “Progetto Salute e Benessere Dei Giovani”, fornendo il supporto e la consulenza scientifica per il sito www.chiediloqui.it;
 - Salute mentale: proseguimento dello Studio su aspetti psicosociali dell'epilessia con gli IRCCS di Neurologia e Psichiatria italiani; studi sui determinanti della salute mentale nella popolazione generale, in particolare le associazioni dei sintomi depressivi con stili di vita non salutari (fumo, consumo eccessivo di alcol, sedentarietà). in collaborazione con il sistema di sorveglianza PASSI; studi sulla qualità di vita della popolazione generale in occasione di disastri ambientali naturali; studio sperimentale sull'efficacia di un programma di promozione della salute mentale nelle scuole superiori con la messa a punto del manuale per studenti “Promozione del benessere psicologico e dell'intelligenza

Rapporti ISTISAN 16/17

- emotiva a scuola”; costruzione e validazione di strumenti di valutazione di aspetti clinici e di personalità correlati alla salute, utilizzabili sia nell’ambito di programmi e progetti di ricerca che nella pratica clinica;
- Invecchiamento: proseguite le attività di gestione, aggiornamento e analisi dei dati relativi alle due coorti longitudinali di anziani ILSA (*Italian Longitudinal Study on Aging*) e IPREA (*Italian Project on the Epidemiology of Alzheimer’s Disease*) con lo studio dell’associazione tra consumo di caffè e *Mild Cognitive Impairment*. Gli studi sono confluiti nei network internazionali IALSA e Maelstrom (<https://www.maelstrom-research.org/mica/study/ilsa> ; <https://www.maelstrom-research.org/mica/study/iprea-1>) e biobanca IPREA (<http://www.iss.it/biobanknesps/index.php?lang=2&id=166&tipo=25>); concluso il progetto di Ricerca Finalizzata 2009 *Impact of neurological aging and cognitive impairment on hospitalization and mortality in an Italian elderly general population cohort*; proseguita la collaborazione internazionale per la definizione dei profili di rischio di demenza nella popolazione generale attraverso il DESCRIPA *Study Development of Screening guidelines and CRiteria for Predementia Alzheimer’s disease*; proseguite le attività di disseminazione dei risultati del progetto VINTAGE - *Good Health into Older Age* su alcol e anziani;
 - Epidemiologia genetica: studio MUBICOS (*MUltiple BIRTHS COhort Study*) in cui una coorte di circa 1000 neonati gemelli e i loro genitori è ricontattata a 6, 12, 18 e 36 mesi per richiedere informazioni sullo stato di salute, la crescita e lo sviluppo psicomotorio. Lo studio raccoglie anche materiale biologico (saliva da cui è stato estratto il DNA) che confluirà nella banca biologica del CNESPS; nell’ambito dello studio MUBICOS è stato implementato il progetto “Velocità di crescita nel primo anno di vita e wheezing a 3 anni: *nature or nurture?*”; concluse le analisi per la stima della componente genetica e ambientale dell’empatia; ultimato lo studio sull’associazione tra empatia e attitudine alla donazione di campioni biologici per scopi di ricerca; finalizzata l’analisi dell’indagine KAP su 5000 potenziali donatori del Registro Nazionale Gemelli sull’opinione dei potenziali partecipanti alle ricerche e al biobanking sull’accesso e sull’uso dei dati sanitari registrati negli ospedali, nei pronto soccorsi, ecc., senza uno specifico consenso informato; studio SPES - sull’interazione tra fattori genetici ed eventi psico-sociali stressanti nell’insorgenza delle psicosi attraverso il Registro Nazionale Gemelli (RNG) con lo scopo di identificare dei marcatori per la diagnosi precoce; progetto Piccolipiù: studio di una coorte di circa 3000 neonati e delle loro madri, arruolati in 6 punti nascita sul territorio nazionale su esiti che riguardano l’accrescimento, il neuro sviluppo e la salute respiratoria. Oltre a informazioni su fattori di rischi in gravidanza, al momento del parto e nei primi 4 anni di vita, è raccolto e stoccato presso la banca biologica del CNESPS, materiale biologico delle mamme e dei bambini;
 - Malattie prevenibili da vaccino (MPV): studi di valutazione dell’efficacia di campo del vaccino antiinfluenzale stagionale; studi di valutazione della sensibilità del sistema di sorveglianza della rosolia congenita; stesura di protocolli per il miglioramento delle coperture vaccinali nei soggetti con patologie croniche; indagini KAP nella popolazione e operatori sanitari nei confronti della vaccinazione; stima dell’incidenza, tasso di ospedalizzazione, complicanze e esito delle più importanti MPV; studio di sieroprevalenza per la stima dell’incidenza della pertosse in soggetti adulti;
 - Modellizzazione uso di Big Data: valutazione dell’impatto delle diverse strategie di vaccinazione per il controllo e l’eliminazione del morbillo; stima e confronto del burden di MPV; analisi dei trend temporali per la stima dell’eccesso di mortalità dovuto all’influenza; uso di Big Data con particolare riferimento alle MPV;

Rapporti ISTISAN 16/17

- Salute Popolazioni migranti: analisi di contesto e istituzione/rafforzamento di flussi informativi nei centri di immigrazione della regione Sicilia; confronto della copertura vaccinale anti-influenzale tra migranti e popolazione italiana;
- Preparazione a rischi e emergenze sanitarie: screening sistematico di notizie attinte da media (epidemic intelligence) durante l'Expo 2015; studio sull'epidemiologia della resistenza di *Klebsiella pneumoniae* ai carbapenemi e sui fattori di rischio per mortalità; indagine di siero-epidemiologia tra i lavoratori esposti al virus A/H7N7 dell'influenza aviaria in Emilia Romagna.

Progetti e Joint Action europei e internazionali

- ASSET: coordinamento scientifico e attività di leadership di WP e di task del progetto europeo *ASSET-Action plan on Science in Society related issues in Epidemics and Total pandemics* che combina saperi propri della sanità pubblica (dalla ricerca epidemiologica a quelle sui vaccini) con scienze sociali e di comunicazione. Il Progetto è condotto da un Consorzio di 14 partner di diversa natura e si propone di forgiare una partnership per affrontare le sfide scientifiche e sociali sollevate dalle pandemie e dalla correlata gestione del rischio;
- CHRODIS-JA: partecipazione alla *European Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle* (CHRODIS-JA), programma europeo "Health programme 2008-2013" che rappresenta un'azione congiunta europea dedicata alle malattie croniche e alla promozione dell'invecchiamento "in salute" nel corso della vita e mira a promuovere lo scambio di buone pratiche tra i Paesi europei. Il CNESPS coordina il Task 1.1. del WP5 e il WP7 (*Diabetes: a case study on strengthening health care for people with chronic diseases*) che affronta tutti gli aspetti relativi a una patologia complessa come il diabete, dalla prevenzione al management, al miglioramento della cooperazione fra Stati per un'azione efficace di contrasto alla cronicità;
- JANPA: partecipazione al progetto europeo *Joint Action on Nutrition and Physical Activity-JANPA* che ha l'obiettivo di contribuire alla riduzione di sovrappeso e obesità dei bambini e adolescenti. Il CNESPS ha la leadership del WP2-*Dissemination*, che si propone di: migliorare le conoscenze su alimentazione e attività fisica tra i Paesi partecipanti alla JA; informare sul contributo che la JA fornirà in questo ambito; coinvolgere gli stakeholder nelle attività della JA al fine di individuare soluzioni e applicare i risultati della JA (www.janpa.eu); partecipa inoltre a 3 dei 4 WP tecnici (valutazione dei costi, best practice per famiglie dei bambini 0-2 anni e best practice sugli ambienti relativi ai bambini e adolescenti dai 3 ai 18 anni);
- AtheroTwin: studio internazionale in joint collaboration tra Italia e Ungheria sull'insorgenza di tratti aterosclerotici: si è conclusa la seconda fase dello studio ed è iniziata la valutazione delle misure rilevate tramite questionario ed esami ecografici. È stata studiata l'heritability dello spessore dell'intima media (IMT) delle arterie femorali, il ruolo dei geni e dell'ambiente alla base dell'associazione tra l'IMT rilevata a livello femorale e carotideo, il contributo dei fattori genetici alla stabilità nel tempo della velocità del flusso aortico e della rigidità della parete dell'aorta;
- HEALS (*Health and Environment-wide Associations based on Large population Surveys*): collabora con i Dipartimenti di BCN e di AMPP all'armonizzazione dei dati esistenti nelle diverse coorti europee per le esposizioni e gli outcome previsti dal progetto e partecipa all'Ethics Review Board;
- FRESHER-*FoResight and Modelling for European HEalth Policy and Regulation*: in collaborazione con 10 gruppi di ricerca europei si prefigge di rappresentare gli scenari

Rapporti ISTISAN 16/17

- futuri alternativi che verranno utilizzati per testare la capacità di politiche future nel contrastare efficacemente il carico delle *non communicable diseases* – NCDs;
- BRIDGE-Health: coordinamento del WP8-*Population based registries*; in questo ambito è stato creato il network di esperti italiani dei registri di popolazione, che collaborano in progetti europei e la web community <http://wp8community.bridgehealth.eu/>;
 - CSA - *Towards an ERA-NET for building sustainable and resilient health system models*: azione di coordinamento e supporto per pianificare un progetto cofinanziato ERA-NET che riguarda la costruzione di modelli di sistemi sanitari resilienti e sostenibili. L'obiettivo è sviluppare un sistema strutturato per lo scambio di informazioni tra finanziatori della ricerca in sanità pubblica e altri organismi per stabilire sinergie e per sviluppare un'agenda strategica di ricerca che tenga in considerazione tutte le diversità esistenti in Europa;
 - JA RARHA (*Joint Action on Reducing Alcohol Related Harm*) e ITA-RARHA: l'Osservatorio Nazionale Alcol (ONA) è attivamente coinvolto nelle attività del WP3, 4, 5 e 6. Nell'ambito del WP3 sulla valutazione della JA (di cui l'ISS è leader), sono proseguite le attività di supervisione, monitoraggio e supporto alla valutazione interna ed esterna della JA; nell'ambito del WP4 sul monitoraggio alcol-correlato, è stata avviata l'indagine pilota a livello nazionale sul consumo di alcol con metodologia CAPI per lo sviluppo di una metodologia di analisi standardizzata a livello europeo sui livelli di consumo e sui danni associati; nell'ambito del WP5 sulle linee guida sul consumo di alcol a basso rischio, sono stati pianificati due studi sull'opinione di esperti uno sul consumo di alcol a basso rischio, e un altro su alcol e giovani; nell'ambito del WP6 ha contribuito allo sviluppo della metodologia e alla pianificazione delle attività di raccolta di esempi;
 - BISTAIRS Project - *Good practice on Brief InterventionS in the Treatment of Alcohol use disorders In Relevant Setting*: l'ONA ha preso parte alle attività del WP6 e WP7. In particolare nel WP7 (di cui l'ISS è Leader) sulle linee guida basate sull'opinione di esperti sull'implementazione dei programmi di Identificazione Precoce e intervento Breve-IPIB in 4 contesti (Assistenza Sanitaria Primaria, Pronto Soccorso e Dipartimenti di Emergenza, Luoghi di Lavoro e Servizi Sociali) sono state elaborate una serie di raccomandazioni sull'implementazione dell'IPIB dirette agli operatori sanitari e sociali di settore, ai sistemi sanitari e ai decisori politici. Per il WP6 ha partecipato allo svolgimento di attività sul campo che prevedevano lo svolgimento di 4 interventi di implementazione dei programmi IPIB nei vari Paesi europei e del grado di conoscenza dei programmi IPIB a livello nazionale mediante indagini conoscitive a responsabili politici, dirigenti socio-sanitari, professionisti impegnati nel settore;
 - ODHIN Project - *Optimizing delivery of health care interventions*: l'obiettivo del progetto è il miglioramento dell'erogazione degli interventi sanitari attraverso una miglior comprensione delle modalità di trasferimento dei risultati della ricerca clinica nella pratica quotidiana. I programmi di Identificazione Precoce del consumo rischioso e dannoso di alcol e intervento Breve (IPIB) nei contesti di Assistenza Sanitaria Primaria sono stati analizzati come casi di studio per sviluppare uno strumento per la valutazione della loro attuazione nella pratica clinica;
 - ALICE RAP Project - *Addiction and Life Styles in contemporary Europe reframing addiction project*: le attività del progetto sono state rivolte a promuovere sinergie tra le scienze relative all'uso di sostanze e i comportamenti di dipendenza (sito web <http://www.alicerap.eu/>);
 - ECHIM (*European Community Health Indicators Monitoring*): il principale obiettivo è l'aggiornamento dei dati sottesi alla lista contenente 88 indicatori comunitari di cui l'ISS ha contribuito a realizzare una short-list Echi e la creazione di un sito contenente tutta la

Rapporti ISTISAN 16/17

- documentazione tecnica relativa agli indicatori (http://www.healthindicators.eu/healthindicators/object_document/o5873n28314.html);
- INEBRIA (*International Network on Brief Intervention for Alcohol & Other Drugs*): proseguita la collaborazione con la Rete internazionale di cui l'ONA è membro, per l'implementazione e la diffusione delle strategie IPiB sul consumo rischioso e dannoso di alcol (sito web <http://www.inebria.net/>);
 - *Multisectorial Preparedness and Health Security* (ASHTIII): studio europeo per la messa a punto di un sistema di classificazione delle esposizioni a pesticidi condivisibile a livello europeo, a supporto delle attività di sorveglianza e documentazione degli incidenti da fitosanitari e biocidi rilevati dagli Stati membri, secondo quanto previsto dalla Direttiva 2009/128/CE e dal Regolamento (EU) 528/2012, rispettivamente;
 - *Study on hazardous detergents mixtures contained in soluble packaging for single use*: studio europeo per la valutazione di impatto delle misure adottate per la prevenzione degli incidenti causati da detersivi in eco-dosi tramite il Regolamento EU No 1297/2014;
 - EURO CARE: partecipazione della direzione scientifica ai gruppi di lavoro europei coordinati dal *Joint Research Centre* (JRC) di Ispra (Varese, Italy) e dall'Associazione europea dei registri tumori (ENCR) per promuovere armonizzazione e miglioramento di qualità dei dati dei registri tumore di popolazione. Proseguimento dello studio EURO CARE-5 sulla sopravvivenza dei pazienti oncologici adulti in Europa (andamenti temporali 1995-2008, 30 Paesi europei, 40 tipi di tumore. Messa a punto di un unico protocollo di raccolta dati (EURO CARE-6 e ENCR) per la stima e diffusione di indicatori sul cancro in Europa. Messa a punto del sistema di raccolta dati presso il portale JRC e dei flussi di scambio dati;
 - RARE CARE: aggiornamento e diffusione delle stime di incidenza, sopravvivenza e prevalenza dei tumori rari in Europa (disponibili in www.rarecarenet.eu). Messa a punto del sistema informativo interrogabile online del progetto che includerà indicatori epidemiologici per oltre 220 tumori rari in Europa per genere, età, regione, periodo di diagnosi;
 - HEP COM - *Promoting Healthy Eating and Physical activity in local COMMUNITIES* partecipazione al progetto della Comunità Europea (DGSANCO) che ha lo scopo di supportare le autorità e le comunità locali (ASL, distretti, municipi, scuole, ecc.) e operatori e professionisti, nel loro lavoro di prevenzione e lotta a obesità e sovrappeso in bambini e giovani sviluppando una piattaforma web europea;
 - EURO TRACS (EUROpean Treatment & Reduction of Acute Coronary Syndromes cost analysis): coordinamento e conclusione del WP2 (dissemination);
 - Coordinamento della rete di Epidemiologi per il controllo dei rischi per la sanità pubblica nei 27 Paesi dell'area del Mediterraneo, dei Balcani e del Mar Nero;
 - VENICE (*Vaccine European New Integrated Collaboration Effort*): coordinamento della rete di esperti in vaccinologia in 30 Paesi europei per lo scambio di informazioni sui programmi vaccinali europei e conduzioni di indagini;
 - Rete ProVacMed (programmi Vaccinali nei Paesi dell'area Mediterranea): indagine sui programmi vaccinali (strategie e coperture) nell'area Mediterranea e del Mar Nero.
 - EURO MoMiH (*Monitoring Migrant Health*): identificazione di indicatori da introdurre nella sorveglianza epidemiologica a livello europeo per il monitoraggio delle malattie infettive nelle popolazioni migranti;
 - Rete MedPreMIER (Rete del Mediterraneo per la Preparazione alle Malattie Infettive Emergenti e Riemergenti): indagine sulle attività di screening per i migranti in entrata nei Paesi europei e nei Paesi del Mediterraneo e del Mar Nero;

Rapporti ISTISAN 16/17

- PERPHECT (*Preparedness in the European Region for Public Health Emergencies and Cross Border Threats*): sviluppo di tool e pacchetti formativi per migliorare il livello di preparedness durante situazioni di afflusso eccezionale di migranti e l'accesso ai servizi sanitari e messa a punto di uno strumento per la valutazione della preparazione a emergenze sanitarie da parte dei Paesi Membri;
- CELESTE: indagine sulla intersectorialità dei piani di preparazione alle emergenze nei Paesi europei nel quadro della nuova Decisione europea sulle minacce transfrontaliere;
- MEDILABSECURE: valutazione del livello di integrazione della sorveglianza delle malattie emergenti tra i settori umano, animale, entomologico nei Paesi del Mediterraneo e Mar Nero;
- COST (*European Cooperation in Science and Technology*) ACTION *Industrially Contaminated Sites and health Network*: partecipazione al WG *Environmental and Health data*.

Attività di Sorveglianza-Registri e Banca Biologica

Il CNESPS coordina Sistemi di sorveglianza e Registri su diverse patologie e eventi:

- Registro nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita, degli embrioni formati e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime: aggiornamento costante delle liste dei centri autorizzati dalle Regioni e dei recapiti dei centri autorizzati e della documentazione autorizzativa; raccolta, analisi e valutazione dei dati sull'applicazione delle tecniche di PMA, degli embrioni formati e dei nati a seguito di tali tecniche; predisposizione di schede per la raccolta dati relativa all'importazione e all'esportazione di gameti ed embrioni;
- PASSI: coordinamento centrale e attività di supporto alle 21 regioni e P.A. per sorveglianza, in continuo, sui fattori di rischio comportamenti connessi alla salute nella popolazione adulta italiana (18-69 anni) e sul grado di conoscenza e adesione dei cittadini ai programmi di prevenzione delle malattie croniche; supporto tecnico-scientifico e metodologico per: formazione, messa a punto e adeguamento degli strumenti per la raccolta, analisi e monitoraggio dei dati e performance, analisi e diffusione dei risultati e comunicazione;
- PASSI D'Argento: coordinamento centrale a supporto delle regioni per la sorveglianza sui fattori di rischio comportamentali, qualità della vita, salute e bisogni della popolazione anziana (65 anni e oltre) e molteplici aspetti connessi all'invecchiamento attivo e completamento della diffusione dei risultati;
- Registro Italiano per la Fibrosi Cistica in collaborazione con il CNMR e i Centri di riferimento regionali per la fibrosi cistica;
- Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi e Registro Nazionale Ipotroidismo Congenito (IC) in collaborazione con il Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze: coordinamento e gestione epidemiologica la cui particolare attenzione nel 2015 è stata posta alle coppie di gemelli concordanti o discordanti per IC;
- Registro Italiano ArtroProtesi (RIAP): Consolidamento attività raccolta dati, arruolamento nuovi partecipanti. Definizione tracciato record spalla. Dizionario RIAP-DM (anca, ginocchio e spalla): inclusione di nuovi fabbricanti e condivisione con l'*International Consortium of Orthopaedic Registries* (ICOR) della *Global Library* per inclusione delle caratteristiche tecniche dispositivi; collaborazione con *International Society of Arthroplasty Registries* (ISAR); attività di consulenza per gli aspetti legali della privacy;

Rapporti ISTISAN 16/17

- Registro Nazionale Gemelli: potenziamento delle attività per trasformarlo da strumento di ricerca a osservatorio per la valutazione dei bisogni socio-sanitari della popolazione;
- SEIEVA – Sistema epidemiologico integrato dell’epatite virale acuta: conclusione del progetto CCM sulla sorveglianza integrata epidemiologica, virologica, ambientale dell’epatite E in Italia. Coinvolgimento nel *ECDC Hepatitis E virus expert group*. Inizio delle attività di “Sorveglianza epidemiologica e virologica delle epatiti virali acute”;
- Sistema nazionale di sorveglianza della sicurezza dei prodotti di origine naturale: raccolta e valutazione delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse, attività svolte in collaborazione con il Ministero della Salute e l’AIFA, organi regolatori competenti per le categorie di prodotti di interesse (integratori, galenici a base di piante, omeopatici);
- Sorveglianza post-marketing dei vaccini: analisi delle segnalazioni spontanee a vaccini, in collaborazione con l’AIFA;
- Sorveglianza attiva per valutare la reattogenicità dei diversi vaccini antinfluenzali in uso in Italia durante la campagna vaccinale 2015/16. Valutazione degli eventi dopo vaccinazione antinfluenzale in Italia, stagione 2015-2016 (SvevaPlus);
- Sistema di Sorveglianza su Sovrappeso e Obesità nei bambini OKkio alla SALUTE: coordinamento nazionale, diffusione dei risultati della terza e quarta raccolta dati, sia a livello nazionale che a livello locale, la preparazione di materiali e formazione;
- Sistema di sorveglianza della mortalità materna: coordinamento e gestione delle attività nelle 8 Regioni partecipanti; in rappresentanza dell’Italia, partecipazione, con il nome di *Italian Obstetric Surveillance System (ItOSS)*, all’*International Obstetric Survey System (INOSS)*;
- Sistema di sorveglianza sull’Interruzione Volontaria di Gravidanza: coordinamento e gestione per la raccolta dati del 2013-14 per la relazione annuale del Ministro della Salute al Parlamento;
- Sistema di sorveglianza sugli otto determinanti di salute del bambino, dal concepimento ai 2 anni di vita, inclusi nel Programma GenitoriPiù: coordinamento e gestione per la sperimentazione in alcuni distretti di 6 regioni;
- Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/*Health Examination Survey* 1998-2002 e 2008-2012: analisi e pubblicazione dei risultati su andamento temporale negli ultimi 10 anni dei fattori di rischio e condizioni a rischio nei diversi livelli socio-economici, sulle abitudini alimentari degli italiani, sulla variazione geografica e socio economica dell’escrezione di sodio e potassio nelle urine delle 24h, sulla prevalenza e sui fattori di rischio della malattia renale cronica;
- Registro degli eventi coronarici e cerebrovascolari nell’area Latina, nella stessa area che copre il registro tumori: attivazione e prime attività;
- Sistemi nazionali di sorveglianza di particolari malattie infettive: coordinamento di sistemi per legionellosi, malattie batteriche invasive, rosolia in gravidanza e congenita, morbillo e rosolia post natale, malattie trasmesse da vettori, antibiotico-resistenza, influenza;
- Progetto SISMA SIStema di Monitoraggio Alcol-correlato finalizzato all’analisi dell’impatto alcol-correlato in Italia come strumento di supporto alla verifica e alla valutazione delle azioni nazionali ed europee di contrasto al consumo rischioso e dannoso di alcol nella popolazione: organizzata la struttura del sistema di monitoraggio, finalizzata la lista degli indicatori, aggiornata la lista delle patologie riguardanti i decessi totalmente alcol-attribuibili, avviato il calcolo degli indicatori di monitoraggio dei consumi delle bevande alcoliche, dei comportamenti a rischio per la salute, e della mortalità totalmente

Rapporti ISTISAN 16/17

- attribuibile; avviate le elaborazioni dei dati e predisposte le basi per la realizzazione del sito web;
- Sistema Informativo Nazionale per la Sorveglianza delle Esposizioni Pericolose (SIN-SEPI): mantenimento delle attività in collaborazione con il Centro Antiveneni (CAV) di Milano;
 - Sorveglianza Nazionale delle Intossicazioni Acute da Biocidi (SNIAB): revisione, classificazione e analisi dei casi di intossicazione da pesticidi-biocidi rilevati dal SIN-SEPI e da altre fonti informative. Attività svolta in riferimento al Regolamento (EU) 528/2012 e nell'ambito di un accordo tra Ministero della Salute e ISS;
 - Sorveglianza Nazionale delle Intossicazioni Acute da Fitofarmaci (SNIAB): revisione, classificazione e analisi dei casi di intossicazione da fitosanitari rilevati dal SIN-SEPI e da altre fonti informative. Attività svolta in riferimento alla Direttiva 2009/128/CE, DL.vo 150 del 14 agosto 2012 e Decreto ministeriale del 22 gennaio 2014;
 - Farmacovigilanza degli errori terapeutici e delle reazioni avverse esaminate dai CAV (FarViCAV Nazionale): revisione, classificazione e analisi descrittiva dei dati rilevati dai CAV di Milano, Bergamo, Pavia, Firenze, Napoli e Foggia. Attività svolta in riferimento alla Direttiva 2010/84/EU;
 - Sorveglianza Nazionale delle Esposizioni Pericolose in Ambiente Domestico (SNEPAD): revisione, classificazione e analisi dei casi esposti a prodotti di uso domestico rilevati dal SIN-SEPI. Attività svolta in riferimento alla Legge 493/1999 e alla Raccomandazione UE del 31 maggio 2007;
 - Sorveglianza Nazionale delle intossicazioni da detergenti in eco-dosi (SNID-EcoDosi): controllo di qualità, classificazione e analisi dei dati sui casi esposti a detergenti in eco-dosi rilevati dal CAV di Milano. Problematica emergente a livello nazionale e internazionale.
 - In collaborazione con i responsabili degli studi longitudinali del CNESPS si è provveduto al mantenimento della biobanca CNESPS e alla realizzazione del sito (www.iss.it/biobankcnesps). Al 2015 la biobanca contiene più di 290.000 campioni raccolti da circa 40.000 persone di tutte le età, linkati con i dati raccolti al momento del prelievo (stili di vita, fattori di rischio, condizioni a rischio, patologie, fattori ambientali) e seguiti nel tempo per morbosità e mortalità.

Attività istituzionali

Il CNESPS ha fornito in varie occasioni consulenza, contributi e risposte a richiesta di pareri e interrogazioni parlamentari per il Ministero della Salute, le Regioni, le Autorità Sanitarie Locali e il Parlamento. In particolare:

- Sono state fornite le stime regionali dell'indicatore composito stili di vita, di fonte PASSI, iscritto nella nuova griglia LEA (Livelli Essenziali di Assistenza);
- A supporto delle Regioni per il monitoraggio dei PRP, e del Ministero della Salute per la valutazione degli stessi, sono stati prodotti e comunicati a Regioni e Ministero della Salute gli indicatori di fonte PASSI e PASSI d'Argento (adulti e anziani);
- A supporto alle Regioni partecipanti al Sistema di valutazione delle performance del sistema sanitario, progettato dal Laboratorio Management e Sanità (MeS) della Scuola Superiore Sant'Anna di Pisa, vengono forniti gli indicatori PASSI sugli stili di vita, inseriti fra quelli descrittivi dello stato di salute della popolazione, da questo sistema;
- È continuata la collaborazione al tavolo ministeriale della *Global Alliance against chronic Respiratory Diseases in Italy* (GARD) su malattie respiratorie croniche, che utilizza i dati della sorveglianza per i profili socio-demografici delle persone affette da malattie croniche respiratorie;

Rapporti ISTISAN 16/17

- È continuata la collaborazione con l'Osservatorio Nazionale Screening su i dati inerenti lo screening spontaneo che corredano ogni anno i dati di copertura rilasciati dal ONS;
- Analisi e valutazione dei dati sull'applicazione delle tecniche di PMA, degli embrioni formati e dei nati a seguito di tali tecniche relativa all'anno 2013 e preparazione entro il 28 febbraio della relazione al Ministro della Salute. Implementazione delle variabili per la raccolta dei dati relativa all'anno 2014;
- Implementazione della scheda per la raccolta dati relativa all'importazione e all'esportazione di gameti ed embrioni (DM del 10/10/2012 "Modalità per l'esportazione o l'importazione di tessuti, cellule e cellule riproduttive umani destinati ad applicazioni sull'uomo" *Gazzetta Ufficiale* del 18/10/2013);
- Valutazione del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita con produzione degli indicatori LEA regionali e delle informazioni necessarie alla Commissione nazionale di verifica della eliminazione del morbillo e rosolia;
- Supporto alle autorità sanitarie regionali e locali nella realizzazione di indagini di campo di epidemie e relativa risposta: Epatite Virale A dovuta a frutti di mare, focolai epidemici di legionellosi in strutture ricettive, epidemie locali di morbillo;
- Referenti per l'Italia presso l'ECDC per numerose malattie infettive e per l'*Advisory Forum* e predisposizione dei dati nazionali di sorveglianza per l'invio a *The European Surveillance System* (TESSy);
- Partecipazione alla stesura della "Relazione del Ministro della Salute sulla attuazione della legge contenente norme per la tutela sociale della maternità e per l'interruzione volontaria di gravidanza (Legge 194/1978) – Dati preliminari 2014 e Dati definitivi 2013" presentata al Parlamento il 26 ottobre 2015;
- Partecipazione al Tavolo Tecnico "Piena applicazione legge 194/78 (IVG)" istituito a luglio 2013 dal Ministero della Salute;
- Partecipazione al Comitato Percorso Nascita Nazionale istituito con decreto del Ministro della Salute del 12 aprile 2011 al fine di garantire la sicurezza e l'implementazione di qualità del percorso nascita mediante l'attuazione completa dei contenuti dell'accordo sancito dalla Conferenza Unificata del 16 dicembre 2010;
- Partecipazione al Gruppo di Lavoro per la revisione del Decreto Ministeriale 10 settembre 1998 "Aggiornamento del decreto ministeriale 6 marzo 1995 concernente l'aggiornamento del decreto ministeriale 4 aprile 1984 recante i protocolli di accesso agli esami di laboratorio e di diagnostica strumentale per le donne in stato di gravidanza e a tutela della maternità";
- Partecipazione al Gruppo di Lavoro EUROmedCAT - *European Pharmacovigilance concerning Safety of Medication Use in Pregnancy* istituito dal Ministero della Salute;
- Partecipazione alla stesura della Relazione del Ministro della Salute al Parlamento sugli interventi realizzati ai sensi della Legge Quadro 125/2001 in materia di alcol e problemi alcolcorrelati anno 2014 pubblicata nel mese di marzo 2015;
- Partecipazione al gruppo tecnico "Alcoldipendenza" Stato-Regioni istituito per decreto interdirigenziale del Ministero della Salute per l'attivazione del sistema SIND-Alcol;
- Consulenza e contributi formali comunitari da parte dell'Osservatorio Nazionale Alcol in qualità di Rappresentante governativo di nomina da parte del Ministro della Salute nell'ambito del Committee on *National Alcohol Policy and Action* (CNAPA) istituita nel 2007 dalla CE;
- MIA-PNAS Monitoraggio dell'Impatto dell'Alcol sulla salute in Italia, in supporto alla implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute con attività di elaborazione dei dati del monitoraggio e ottempera all'esigenza di disponibilità del core

Rapporti ISTISAN 16/17

set di indicatori predisposti dalla WHO nello *European Alcohol Action Plan to reduce the harmful use of alcohol 2012-2020*;

- Fornitura alla Direzione Generale Programmazione Sanitaria del Ministero della Salute degli indicatori di sopravvivenza per tumore richiesti all'Italia dal progetto *OECD Health Care Quality Indicators*;
 - Partecipazione al Gruppo di Lavoro istituito presso l'AGENAS per la produzione di linee guida sulla prevenzione delle complicanze in gravidanza;
 - Partecipazione al Gruppo di lavoro istituito presso il Ministero della Salute sull'aggiornamento del sistema di garanzia per il monitoraggio dell'assistenza sanitaria e ai due sottogruppi specifici sulla metodologia e sulle fonti informative;
 - Attività di focal point per le stime di mortalità materna su designazione della WHO;
 - Attività di Principal Investigator per l'Italia per la *Childhood Obesity Surveillance Initiative - COSI* del *WHO Regional Office for Europe*;
 - Partecipazione alla *European Women's Health Strategy and the European Action plan for Sexual Reproductive Health* coordinate dalla WHO;
 - Elaborazione di profili di salute di popolazioni basati su dati sanitari e demografici correnti;
 - Aggiornamento delle Banche Dati dell'Ufficio di Statistica, riguardanti Mortalità e SDO con i dati più recenti rilasciati rispettivamente dall'ISTAT (mortalità 2012) e dal Ministero della Salute (SDO 2013), con produzione del Report annuale sulla Mortalità in Italia;
 - RIAP (Registro Italiano Artroprotesi): supporto alla DG Dispositivi Medici e Servizio Farmaceutico nelle attività riguardanti la Classificazione Nazionale dei Dispositivi Medici e la Banca dati Repertorio per i dispositivi protesici ortopedici.
 - Attività in ambito SISTAN (Sistema Statistico Nazionale)
- Svolte tutte le attività connesse all'appartenenza dell'ISS al SISTAN, in particolare:
- Coordinamento delle attività legate alla partecipazione dell'ISS alle indagini annuali che raccolgono informazioni sulle varie istituzioni;
 - Proposta, istruttoria e coordinamento dei contributi dell'ISS al PSN 2017-2019: è stato ampliato il contributo ISS sia nel settore Sanità (introdotto un nuovo studio progettuale, sulla Fenilchetonuria) che nel Settore Ambiente, con il passaggio da "Studio Progettuale" a "Statistica" dello Studio SENTIERI e l'introduzione di un nuovo studio progettuale (Radon). Il numero totale di lavori statistici ISS al 2015 è di 28;
 - Partecipazione in rappresentanza dell'ISS ai Circoli di Qualità Sanità, Salute e Assistenza e ambiente e Territorio.

Attività di formazione

Il CNESPS è impegnato nella formazione degli operatori dell'SSN e di Enti di ricerca, anche a livello internazionale, nel settore dell'epidemiologia, prevenzione delle malattie e promozione della salute, svolgendo un'intensa attività di formazione, e docenza, in presenza e a distanza, in corsi organizzati dall'ISS, dalle Regioni/ASL, dalle Università e da enti a livello internazionale, sulla metodologia della ricerca epidemiologica, sulla biostatistica e software per l'analisi dati, su specifici temi di sanità pubblica, prevenzione delle malattie e promozione della salute, sull'etica nella ricerca scientifica e sugli aspetti legali della ricerca osservazionale e del biobanking, sulla comunicazione e sul counselling.

In totale sono stati organizzati 18 corsi in presenza con una partecipazione complessiva di circa 540 persone e 4 corsi a distanza con circa 15.000 partecipanti.

È terminato il Master Universitario biennale in collaborazione tra Università di Roma Tor Vergata, CNESPS e Regione Calabria per la costituzione di una rete epidemiologica regionale

Rapporti ISTISAN 16/17

(2013-2015) che ha visto la partecipazione di 28 persone. È iniziato un nuovo Master biennale di II livello in “Promozione della Salute della Popolazione ed Epidemiologia applicata alla Prevenzione - PROSPECT” in collaborazione con l’Università degli Studi di Palermo, la Regione Siciliana e il CEFPAS per il rafforzamento della rete di supporto delle attività di monitoraggio e valutazione del PRP (2015-2017) con 30 partecipanti.

È sede di addestramento nell’ambito del programma europeo di formazione in Epidemiologia di campo (*The European Programme for Intervention Epidemiology Training EPIET*).

Sono stati inoltre organizzati 15 convegni con una partecipazione complessiva di circa 1.900 partecipanti.

Attività di divulgazione e comunicazione

All’interno del CNESPS esiste un gruppo di lavoro (Unità di Formazione e Comunicazione) che ha acquisito nel corso degli anni competenze trasversali relative ai processi comunicativi, in particolare per la prevenzione delle malattie e la promozione della salute. Attualmente l’UFC è impegnata in specifici progetti di ricerca nazionali ed europei e in attività istituzionali e collabora con alcuni reparti del Centro.

Per quanto riguarda le pubblicazioni, il personale del CNESPS nel 2015 ha pubblicato 169 articoli su riviste indicizzate e 74 abstract a convegni:

- BEN: procede la pubblicazione del Bollettino Epidemiologico Nazionale (BEN) come inserto del *Notiziario dell’Istituto Superiore di Sanità*. Si è costituito un nuovo Comitato Scientifico composto attualmente da 21 persone. Nel 2015 sono stati prodotti e pubblicati 22 articoli scientifici. La pubblicazione degli articoli del BEN è reperibile all’indirizzo <http://www.epicentro.iss.it/ben/>;
- Epicentro: continua il coordinamento delle attività del sito Epicentro (www.epicentro.iss.it), portale per gli operatori di sanità pubblica, prodotto per migliorare l’accesso all’informazione epidemiologica, nell’ambito del servizio sanitario, tramite l’uso della rete Internet;
- Siti web tematici:
 - sul sito www.guadagnaresalute.it sono continuate le attività avviate nell’ambito del Progetto “Programma d’Informazione e Comunicazione a supporto degli obiettivi di Guadagnare Salute” (PinC) e la pubblicazione della newsletter mensile dedicata alla promozione di stili di vita salutari;
 - sul sito web dedicato a PASSI di Epicentro <http://www.epicentro.iss.it/passi/> è stato rilasciato un nuovo sistema di interrogazione dati “Passionline”, che ha reso molto più fruibili i risultati della sorveglianza PASSI a livello nazionale e locale, arricchiti di approfondimenti e rappresentazioni grafiche per il confronto fra dati regionali;
 - è stato ristrutturato il sito dedicato a PASSI d’Argento sul portale di epicentro <http://www.epicentro.iss.it/passi-argento/> che, organizzato similmente al sito PASSI, ospita 17 sezioni;
 - aggiornamento continuo e implementazione dei contenuti scientifici e divulgativi del sito web www.iss.it/rpma, con la diffusione delle schede dati e dei profili di caratterizzazione dei centri PMA;
 - sul sito www.iss.it/gemelli continua la campagna di informazione per promuovere la partecipazione attiva dei gemelli. È stato realizzato uno spot pubblicitario, costruita una pagina fan del RNG sul social network Facebook e organizzato un Flash Mob a Roma, in Piazza del Campidoglio, 10/10/2015;
 - aggiornamento continuo del sito (<http://www.iss.it/statistica>) con pubblicazione di testi e dati presentati in modo divulgativo riguardanti fenomeni rilevanti attinenti alla salute (quali mortalità e ospedalizzazione);

Rapporti ISTISAN 16/17

- aggiornamento del sito www.cuore.iss.it per la diffusione delle attività di sorveglianza previste dalla *Health Examination Survey* e dell'Osservatorio del rischio cardiovascolare;
- sito <http://www.snlg-iss.it> per favorire la disseminazione delle raccomandazioni e l'informazione sulle attività del Sistema Nazionale Linee guida, sul sito sono a disposizione tutti i documenti evidence based prodotti dal SNLG, ma anche dalle varie articolazioni dell'SSN e dai Servizi Sanitari Regionali;
- sito <http://www.iss.it/seieva/> dedicato alla diffusione di documenti e risultati derivanti dalla sorveglianza SEIEVA;
- sito <http://bpac.iss.it> dove sono riportati i risultati dello studio BPAC;
- sito <http://www.iss.it/site/outcome/BPAC2/> dedicato alla raccolta dati e alla diffusione dei risultati dello studio Mattone Outcome – BYPASS;
- sito <http://www.outcomeresearch.it/> a cui afferiscono tutti gli studi coordinati dal gruppo responsabile dell'area valutazione osservazionale degli esiti di interventi sanitari con pagine a loro dedicate: <http://www.outcomeresearch.it/PROGRESSI/default.aspx>, <http://www.outcomeresearch.it/OBSERVANT/>, <http://www.outcomeresearch.it/OPTION/>;
- continuo aggiornamento del sito www.okkioallasalute.it e pubblicazione dei report regionali e aziendali di OKkio alla SALUTE 2014;
- <http://www.epicentro.iss.it/gea/box/jointaction.asp> dedicato alla presentazione delle attività e dei risultati della Joint Action CHRODIS;
- aggiornamento del sito web <http://www.iss.it/itoss/per> per promuovere la diffusione delle attività di sorveglianza ostetrica organizzate dall'ISS in collaborazione con le regioni;
- preparazione di una pagina web dedicata all'acido folico e alla prevenzione dei difetti di chiusura del tubo neurale http://www.epicentro.iss.it/temi/materno/consumo_farmaci_gravidanza/index.html;
- costante aggiornamento del sito web dedicato all'alcol (<http://www.epicentro.iss.it/alcol/>) e cura della casella di posta dedicata;
- sito <http://www.iss.it/flue/> dedicato alla diffusione di documenti e risultati derivanti dalla sorveglianza epidemiologica dell'influenza;
- sito <http://www.iss.it/mabi/> dedicato alla diffusione di documenti e risultati derivanti dalla sorveglianza delle malattie batteriche invasive;
- sito <http://www.iss.it/index.php?lang=1&id=30&tipo=45> dedicato alla diffusione di documenti e risultati derivanti dalla sorveglianza della legionellosi;
- diffusione attraverso il sito www.tumori.net dei profili regionali di incidenza e prevalenza per tumore in Italia 1970-2015 (stime MIAMOD) in collaborazione con AIRTUM e Istituto Nazionale Tumori Milano;
- bollettini e rapporti periodici per la diffusione di dati delle sorveglianze speciali: Influnet e FluNews (<http://www.epicentro.iss.it/problemi/influenza/FluNews.asp>); West Nile News (<http://www.epicentro.iss.it/problemi/westNile/bollettino.asp>); Morbillo & Rosolia News (<http://www.epicentro.iss.it/problemi/morbillo/bollettino.asp>); Rosolia congenita e in gravidanza News (<http://www.epicentro.iss.it/problemi/rosolia/bollettino.asp>);
- rapporti periodici per la diffusione di dati delle sorveglianze speciali (quadrimestrale malattie batteriche invasive; semestrale copertura vaccinale HPV; annuale legionellosi);
- organizzazione della campagna annuale di comunicazione per la promozione dell'allattamento, Roma-Milano Expo;

Rapporti ISTISAN 16/17

- preparazione dei materiali (poster, attestati e opuscoli genitori) di comunicazione per la raccolta di OKkio alla SALUTE 2016;
- supporto alle attività di produzione, aggiornamento e disseminazione di materiale divulgativo sull'alcol rivolto alla popolazione generale e in particolare ai giovani e agli anziani;
- realizzazione di iniziative di comunicazione per la prevenzione del consumo rischioso e dannoso di alcol (finanziato e in collaborazione con il Ministero della Salute). 'Io non sbando' e 'Non perderti in un bicchiere';
- come Gruppo Paritetico, composto da esponenti dell'ISS e del Ministero della Salute, sono proseguite le attività rivolte alla realizzazione di una nuova campagna di comunicazione che prevede la diffusione televisiva e radiofonica di uno spot radiotelevisivo creato dagli studenti del Centro di Cinematografia Sperimentale di Roma;
- proseguimento delle attività di valutazione e di disseminazione dell'iniziativa "Elementare ma non troppo" (condotte su mandato del Dipartimento Politiche Antidroga - Presidenza del Consiglio dei Ministri).
- contributi alla revisione dei rapporti sulle malattie infettive e del Rapporto Annuale Epidemiologico per l'ECDC.

Descrizione dei Reparti

Reparto Epidemiologia clinica e linee guida

Il Reparto persegue l'obiettivo di accrescere le conoscenze in campo biomedico attraverso attività di formazione, sorveglianza, sviluppo di studi clinici, revisioni sistematiche e meta-analisi, e infine la produzione e disseminazione di linee guida e altri documenti basati sull'*Evidence Based Medicine* ed *Evidence Based Prevention*, quali strumenti di sintesi necessari a indirizzare le decisioni e i comportamenti degli operatori relativamente alla qualità dell'assistenza.

Nello specifico, vengono condotti studi clinico-epidemiologici nelle seguenti diverse articolazioni: studi diagnostici, trial terapeutici e preventivi, studi osservazionali per la valutazione degli esiti e per l'identificazione di fattori di rischio e di protezione, nonché per la valutazione di qualità dell'assistenza sanitaria. Vengono pianificati implementati e mantenuti sistemi di sorveglianza problem oriented su alcune patologie quali l'epatite virale acuta. Vengono elaborati in modo sistematico e divulgati documenti di indirizzo, quali linee guida, consensus conference e revisioni rapide, che includono raccomandazioni di comportamento clinico al fine di supportare le decisioni relative a specifici interventi sanitari.

Tra le importanti attività del Reparto rientra la formazione degli operatori sanitari (medici, infermieri, psicologi clinici, fisioterapisti, terapisti occupazionali, logopedisti) in epidemiologia di base e clinica e nella valutazione di qualità dell'assistenza sanitaria.

Principali linee progettuali

– Linee guida

Presso il Reparto si svolge ormai da anni un'intensa attività di produzione di linee guida sotto l'egida del Sistema Nazionale Linee guida (SNLG), che è nato nel 2006, in sostituzione al precedente Programma Nazionale Linee guida (PNLG).

La produzione di linee guida ha il duplice obiettivo di offrire ai pazienti i trattamenti più appropriati e di ridurre la variabilità di comportamento clinico, fenomeno questo,

Rapporti ISTISAN 16/17

riscontrabile nei diversi campi della medicina. La metodologia dell'SNLG è conforme a quella utilizzata dalle principali agenzie internazionali che si occupano di appropriatezza, quale ad esempio quella inglese del *National Institute of Clinical Excellence* (NICE) e quella scozzese dello *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN).

Sorveglianza dell'Epatite virale acuta

- Al fine di migliorare la conoscenza dell'epidemiologia dell'epatite virale acuta in Italia e promuoverne l'indagine e il controllo, il Reparto coordina la sorveglianza speciale SEIEVA (Sistema epidemiologico integrato delle epatiti virali acute): attraverso l'integrazione dei dati epidemiologici e microbiologici, viene stimato il contributo relativo dei principali fattori di rischio, la definizione di misure preventive alle quali dare priorità e la valutazione dell'impatto dei programmi di prevenzione.
- Nell'ambito del SEIEVA, utilizzando i dati raccolti o reclutando la popolazione oggetto di studio avvalendosi della rete delle ASL partecipanti, vengono promossi e condotti progetti di ricerca e studi specifici sulle epatiti virali. Scopo di queste attività possono essere la valutazione degli esiti conseguenti alle infezioni acute da virus epatitici, la valutazione d'impatto delle strategie di prevenzione o lo studio di specifici fattori di rischio.

Valutazione degli esiti

- L'attività di valutazione degli esiti di interventi sanitari si svolge attraverso l'uso sia di dati routinari di tipo amministrativo raccolti a livello nazionale che di dati clinici raccolti *ad hoc*; prevede l'organizzazione e il coordinamento di studi osservazionali di valutazione degli esiti su specifiche procedure diagnostico-terapeutiche o su specifici interventi sanitari con raccolta di dati clinici *ad hoc*.
- In particolare l'attività è rivolta alla creazione, gestione e valutazione di Registri di patologia per la valutazione di esito a breve, medio e lungo termine di procedure diagnostico terapeutiche nell'ambito delle patologie cardiovascolari; al coordinamento e conduzione di studi osservazionali volti alla valutazione comparativa di efficacia nella pratica clinica di nuovi trattamenti terapeutici in confronto a trattamenti tradizionali; alla collaborazione con le varie Società Scientifiche coinvolte per studi di valutazione della gestione diagnostica-terapeutica di pazienti ricoverati negli ospedali Italiani per eventi acuti; alla collaborazione con altri reparti del CNESPS o dipartimenti ISS in qualità di esperti nella gestione dei dati amministrativi per la realizzazione di progetti specifici.

Formazione e Comunicazione

- Corso "Epidemiologia di base: principi e metodi"
- Corso "Valutazione comparativa di efficacia di interventi sanitari: dai clinical trials agli studi osservazionali"
- Stesura e pubblicazione di manuali di epidemiologia di base e clinica per gli operatori sanitari e gli studenti universitari.

Attività in corso

- Accordo quadro di collaborazione per la realizzazione del programma "Linee guida sulla tutela della salute e l'assistenza socio-sanitaria alle popolazioni migranti"
Oggetto dell'accordo quadro è la collaborazione scientifica tra l'Istituto Nazionale per la promozione della salute delle popolazioni Migranti e il contrasto delle malattie della Povertà (INMP), l'ISS e la Società Italiana di Medicina delle Migrazioni (SIMM), finalizzata alla redazione di documenti di sanità pubblica evidence-based, quali linee guida clinico-organizzative, documenti di revisione rapida e consensus conference, sui temi della salute e dell'assistenza socio-sanitaria alle popolazioni migranti. Gli obiettivi dell'accordo di collaborazione sono: i. concorrere alla composizione del quadro

Rapporti ISTISAN 16/17

conoscitivo per la definizione di politiche pubbliche inerenti alla salute dei migranti, attraverso la produzione di documenti di indirizzo evidence-based rivolti ai decisori a supporto delle scelte di programmazione sanitaria; ii. elaborare e diffondere evidenze clinico-organizzative sui modelli e sui percorsi di presa in carico del paziente immigrato, nell'ottica di migliorare l'efficacia e l'appropriatezza dell'assistenza socio-sanitaria alle popolazioni migranti.

– Sorveglianza dell'epatite acuta (SEIEVA)

Il SEIEVA è un sistema di sorveglianza speciale che, a partire dal 1985, si è aggiunto alla notifica obbligatoria delle malattie infettive, gestito dal Ministero della Salute. Il sistema è costituito da una rete di ASL distribuite in tutta Italia, la loro partecipazione è volontaria. Il numero delle unità partecipanti è in aumento dall'inizio delle attività SEIEVA. Infatti, la sorveglianza è iniziata con il contributo di poche ASL, ma, allo stato attuale, copre circa il 77% della popolazione italiana, quasi tutte le regioni del Nord, Centro e Sud Italia contribuiscono al SEIEVA, mentre solo una regione non partecipa ancora alla sorveglianza (Molise).

– Sorveglianza epidemiologica e virologica delle epatiti virali acute

L'obiettivo generale del progetto è quello di sviluppare un sistema di sorveglianza integrata epidemiologica-virologica delle epatiti virali acute. L'integrazione tra dati di caratterizzazione dei ceppi virali circolanti e dati epidemiologici (demografici, temporali, geografici e fattori di rischio) permetterà una miglior comprensione della circolazione dei virus dell'epatite in Italia, fornendo dati utili per l'identificazione precoce di focolai epidemici e per pianificare pronte strategie di intervento.

– Studio sull'immunogenicità del vaccino anti-epatite B a 19 anni dalla somministrazione: reclutamento popolazione, raccolta dati e campioni biologici e diffusione dei risultati.

L'obiettivo generale del progetto è quello di acquisire informazioni e conoscenze sulla persistenza a lungo termine della immunità umorale e cellulo-mediata acquisita in seguito a vaccinazione anti-epatite B.

– Registro di patologia (studio OBSERVANT) per la valutazione comparativa di efficacia a breve, medio e lungo termine delle procedure TAVI vs AVR utilizzate nel trattamento della stenosi aortica sintomatica severa

Lo studio mira alla valutazione comparativa di efficacia a breve, medio e lungo termine delle procedure chirurgiche (AVR) e percutanee (TAVI) utilizzate nel trattamento della stenosi aortica sintomatica severa e alla produzione di uno score di rischio pre-intervento specifico per la popolazione affetta da questa patologia. A questa attività si affianca l'avvio di una nuova fase dello studio (OBSERVANT II) dedicata ad una nuova raccolta dati che includa i device di nuova generazione. Allo studio OBSERVANT si affiancano altre attività che rappresentano spin-off dello studio e che riguardano la valutazione di efficacia del trattamento TAVI in confronto ai trattamenti tradizionali per la cura dei soli pazienti SASS ad alto rischio pre-operatorio (TAVI *versus traditional approaches in treating severe symptomatic aortic stenosis*) e la valutazione della qualità della vita dei pazienti trattati con TAVI e AVR (*Quality of life, cognitive abilities and costs of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement*).

– Studio PRIORITY

Lo studio utilizza i dati raccolti nel 2002-2004 su oltre 34.000 pazienti sottoposti a intervento di BYPASS aortocoronarico isolato e arruolati nel "Progetto BPAC" per implementare analisi relative alla predizione a lungo termine (10 anni) di eventi avversi. In particolare questo studio mira a creare un o score di rischio a medio e lungo termine basato su fattori di rischio individuali preoperatori dei pazienti sottoposti a BYPASS aortocoronarico per predire mortalità e re-ospedalizzazioni. Inoltre prevede anche analisi

Rapporti ISTISAN 16/17

dei costi legati ad eventi avversi che si verificano durante i 10 anni successivi all'intervento chirurgico.

- Studio OPTION

Lo studio mira alla valutazione comparativa di efficacia del trattamento di chiusura endovascolare o chirurgica del Forame Ovale Pervio vs il solo trattamento medico in pazienti con diagnosi di Stroke Criptogenetico. Lo studio prevede l'arruolamento di 60 neurocardiologie Italiane e raccolta *ad hoc* di dati clinici.

Etica della ricerca

Le attività svolte si sono focalizzate su un'approfondita disamina del cosiddetto "conflitto d'interesse", condizione rilevata dapprima negli USA e studiata nell'ambito di una disciplina definita *Responsible conduct of research*, attinente alla deontologia, e al presente diventata tema d'interesse non solo di questo Reparto, ma dell'Istituto in quanto citato nel suo regolamento. Tale lavoro è stato principalmente dettato dal rinnovato impegno del Reparto per il Sistema nazionale linee guida, dal momento che è ormai ampiamente riconosciuto che la gestione del conflitto d'interesse condiziona fortemente la qualità delle linee guida a carattere clinico e ha portato alla produzione di un Rapporto ISTISAN sul conflitto d'interesse nelle linee guida.

L'attività del Reparto attinente all'Etica della ricerca ha consentito la produzione di un Rapporto ISTISAN in cui è stato approfondito il tema della protezione dei partecipanti alla ricerca clinica.

- FRESHER - *FoResight and Modelling for European HEalth Policy and Regulation*

FRESHER si avvale della collaborazione di 10 gruppi di ricerca europei. L'obiettivo complessivo del progetto è la rappresentazione di scenari futuri alternativi che verranno utilizzati per testare la capacità di politiche future nel contrastare efficacemente il carico delle *non communicable diseases* - NCDs. Il progetto produrrà stime quantitative del carico futuro globale delle NCD in Europa e del suo impatto sulle spese sanitarie, il benessere delle popolazioni, le disuguaglianze socio-economiche e nell'accesso alla salute. Verranno quindi studiati i potenziali cambiamenti conseguenti a diverse opzioni di politica sia sanitaria che non sanitaria. Il progetto è iniziato il 1 gennaio 2015 e avrà una durata di 36 mesi.

- CSA - *Towards an ERA-NET for building sustainable and resilient health system models*

CSA per pianificare un progetto cofinanziato ERA-NET che riguardi la costruzione di modelli di sistemi sanitari resilienti e sostenibili. Questa azione di coordinamento e supporto (CSA) vuole sviluppare un sistema strutturato per lo scambio di informazioni tra finanziatori della ricerca in sanità pubblica e altri organismi per stabilire sinergie ed evitare inutili duplicazioni. L'intento è di facilitare lo sviluppo di un'agenda strategica di ricerca che tenga in considerazione tutte le diversità esistenti in Europa. L'agenda individuerà un certo numero di obiettivi socio-economici e scientifici-tecnologici, che siano misurabili e suscettibili di miglioramento. Questa azione garantisce una estesa rappresentatività di Paesi europei.

- Studio PITER

Studio multicentrico a carattere osservazionale rivolto a pazienti con epatite cronica di tipo C attualmente non trattati e seguiti secondo i protocolli utilizzati dai singoli centri partecipanti, compatibilmente con le più recenti linee guida nazionali e internazionali e con la disponibilità di nuovi farmaci anti-HCV. Nell'ambito di questo studio di coorte vengono raccolti dati sia di natura clinica che paziente-centrati, al fine di valutare le nuove terapie non solo dal punto di vista di efficacia e sicurezza, ma anche per il loro impatto sulla qualità della vita dei pazienti. Nel lungo termine questo studio potrà contribuire all'ottimizzazione dei protocolli terapeutici e fornire informazioni

Rapporti ISTISAN 16/17

sull'appropriatezza delle cure per l'epatite C in tutto il territorio nazionale e sull'impatto dei nuovi trattamenti su morbilità e mortalità.

- Studio osservazionale multicentrico sul trattamento e prognosi del rene policistico
Obiettivo del progetto è lo studio del decorso clinico della malattia in relazione alle varianti genetiche (PKDe e PKDr) e ai trattamenti eseguiti ai fini di identificare i fattori che concorrono al rallentamento della progressione della malattia verso l'insufficienza renale terminale (ESRD). Un ulteriore scopo dello studio è la descrizione della variabilità degli approcci assistenziali terapeutici alla malattia al fine di giungere a protocolli condivisi dai centri partecipanti.

Collaborazioni

- Reparto Epatiti virali del Dipartimento MIPI dell'ISS per la realizzazione del progetto esecutivo - Programma CCM 2014 "Sorveglianza epidemiologica e virologica delle epatiti virali acute".
- Dipartimento del Farmaco dell'ISS nell'ambito del progetto europeo FRESHER e dello studio PITER.
- CNMR dell'ISS nell'ambito di *CSA - Towards an ERA-NET for building sustainable and resilient health system models*
- Istituto Nazionale per la promozione della salute delle popolazioni Migranti e il contrasto delle malattie della Povertà (INMP) e Società Italiana di Medicina delle Migrazioni (SIMM) nell'ambito dell'Accordo quadro di collaborazione per la realizzazione del programma "Linee guida sulla tutela della salute e l'assistenza socio-sanitaria alle popolazioni migranti".
- Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer, Firenze. Collaborazione mirata ai seguenti obiettivi generali: concorrere all'elaborazione, la diffusione e la valutazione di linee guida e altri documenti *evidence-based* rivolte al personale dell'SSN; svolgere attività di formazione nel campo della metodologia epidemiologica e dell'evidence-based medicine, quali strumenti necessari allo svolgimento delle attività all'interno dell'SSN.
- Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute dell'Università di Milano per la conduzione di studi sull'epidemiologia dell'epatite virale acuta e, in particolare, sull'efficacia sul campo della vaccinazione anti epatite B.
- Gruppo della Cardiologia Preventiva e Riabilitativa, nell'ambito dell'accordo di collaborazione scientifica Interistituzionale ISS/GICR-IACPR "Rafforzare le attività di sorveglianza e controllo post-acute della malattia coronarica".
- AGENAS nell'ambito delle attività di follow-up amministrativo relative agli studi di valutazione degli esiti.
- Società scientifiche GISE, ITACTA, FIC, ANMCO, ISO, SIEC, SNO e ISF per la realizzazione dello studio OBSERVANT e OPTION

Competenze sviluppate

- Competenze specifiche nell'ambito della conduzione di studi epidemiologici descrittivi e analitici.
- Competenza nella prevenzione e nell'epidemiologia clinica delle malattie virali epatiche.
- Elaborazioni di revisioni sistematiche, linee guida e organizzazione di conferenze di consenso su argomenti prioritari per la sanità pubblica.
- Progettazione e conduzione di trial clinici.
- Esperienza specifica nella progettazione e conduzione di studi osservazionali multicentrici, nel follow-up delle popolazioni per la verifica dello stato in vita attraverso l'analisi dei dati amministrativi, nelle procedure di record linkage interne alla stessa fonte e tra fonti di dati diverse.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Competenza specifica nell'uso di procedure per la valutazione osservazionale degli esiti di interventi sanitari attraverso l'uso sia di dati routinari che di dati clinici raccolti *ad hoc*; nell'uso delle metodologie statistiche di risk propensity adjustment per la stima di indicatori di esito; nella costruzione di funzioni di rischio pre-procedurali per specifiche categorie di pazienti; nella sperimentazione e valutazione di applicabilità di metodologie innovative per il calcolo di indicatori di esito.
- Esperienza specifica nella valutazione dell'impatto clinico, in termini di sanità pubblica, delle evidenze scientifiche disponibili sulle malattie neurologiche.
- Esperienza didattica in Epidemiologia generale, epidemiologia clinica ed etica della ricerca e nella formazione di operatori sanitari in ambito di valutazione di qualità dell'assistenza sanitaria
- Esperienza didattica nella consultazione delle fonti informative scientifiche online, uso della letteratura scientifica, sua valutazione ed estrazione dei dati in essa contenuti da applicare nel processo di elaborazione delle linee guida.
- Stesura e pubblicazioni di manuali per la didattica.

Siti tematici per la divulgazione dei risultati

- <http://www.iss.it/seieva/> dedicato alla diffusione di documenti e risultati derivanti dalla sorveglianza SEIEVA.
- <http://bpac.iss.it> dove sono riportati i risultati dello studio BPAC
- <http://www.iss.it/site/outcome/BPAC2/> dedicato alla raccolta dati e alla diffusione dei risultati dello studio Mattone Outcome - BYPASS
- <http://www.outcomeresearch.it/> a cui afferiscono tutti gli studi coordinati dal gruppo responsabile dell'area valutazione osservazionale degli esiti di interventi sanitari.
- <http://www.outcomeresearch.it/PROGRESSI/default.aspx> per la diffusione di documenti e risultati che riguardano indicatori di esito calcolati nell'ambito del programma PROGRESSI.
- <http://www.outcomeresearch.it/OBSERVANT/> dedicato alla raccolta dati, diffusione di documenti e risultati dello studio OBSERVANT.
- <http://www.outcomeresearch.it/OPTION/> dedicato alla raccolta dati, diffusione di documenti e risultati dello studio OPTION.
- <http://www.snlg-iss.it> per favorire la disseminazione delle raccomandazioni e l'informazione sulle attività del Sistema Nazionale Linee guida sul sito sono a disposizione tutti i documenti evidence based prodotti dall'SNLG, ma anche dalle varie articolazioni dell'SSN e dai Servizi Sanitari Regionali in conformità con il metodo SNLG (descritto nel Manuale metodologico disponibile all'indirizzo <http://www.snlg-iss.it/metodo>).

Reparto Epidemiologia dei tumori

Il Reparto è impegnato in studi descrittivi e analitici, di carattere sia nazionale che internazionale, nell'ambito dell'epidemiologia dei tumori. L'attività di ricerca è strutturata nei seguenti filoni principali:

- sviluppo e applicazione di modelli statistici per lo studio della diffusione dei tumori e del relativo carico sanitario; studio degli andamenti temporali degli indicatori epidemiologici (incidenza, prevalenza, mortalità), su base nazionale e regionale anche in relazione all'implementazione di programmi di screening oncologici;

Rapporti ISTISAN 16/17

- studi sulla sopravvivenza dei pazienti oncologici in collaborazione con Registri Tumori di popolazione italiani ed europei;
- valutazione dei profili di diagnosi e trattamento dei pazienti oncologici e del relativo carico economico per l'SSN;
- studi eziologici su esposizione a potenziali oncogeni ambientali;
- valutazione dell'esposizione;
- valutazione degli errori in epidemiologia osservazionale;
- revisioni delle evidenze scientifiche (rassegne e meta-analisi);
- interpretazione delle evidenze epidemiologiche;
- comunicazione delle evidenze scientifiche.

Competenze sviluppate

- sistemi informativi sanitari e archivi amministrativi;
- epidemiologia descrittiva e analitica dei tumori;
- metodi statistici e demografici per lo studio della diffusione delle malattie croniche;
- metodi statistici di analisi della sopravvivenza;
- conduzione di progetti e gruppi di lavoro internazionali;
- progettazione e pianificazione di studi panel, caso-controllo e di coorte;
- metodi di valutazione dell'esposizione, con particolare riferimento a campi elettromagnetici (ELF e RF), a benzene e ad altri inquinanti atmosferici;
- metodi di stima della presenza di bias e del loro impatto in epidemiologia osservazionale;
- metodi e tecniche di divulgazione e comunicazione scientifica;

Attività in corso e principali risultati/ricadute

- Studi di sopravvivenza per tumore su base di popolazione. Il Reparto coordina, insieme all'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano (INT), lo studio EUROCARE sulla sopravvivenza dei pazienti oncologici in Europa. In particolare il Reparto gestisce la Banca Dati dello studio ed è responsabile delle analisi statistiche principali. EUROCARE include ad oggi una rete di 117 Registri Tumori dislocati in 30 Paesi europei e costituisce la più vasta banca dati europea sulla sopravvivenza per tumore (dati relativi a 20 milioni di diagnosi nel periodo 1978-2007). Nel corso del 2015 sono stati pubblicati, in un numero monografico dello *European Journal of Cancer*, i risultati complessivi dello studio EUROCARE-5 (<http://www.sciencedirect.com/science/journal/09598049/51/15>). I 13 lavori scientifici analizzano la sopravvivenza dei pazienti oncologici per 40 sedi tumorali, per genere, età, periodo di diagnosi e Paese europeo. Oltre a fornire evidenze su andamenti temporali e variabilità geografica della sopravvivenza per tumore in Europa, lo studio EUROCARE, con la sua ampia Banca Dati, consente di analizzare impatto e prognosi dei tumori rari (studio RARECARE-net europeo e RITA-2 in Italia) o delle entità diagnostiche specifiche non disponibili nelle statistiche correnti (studio HAEMACARE sulle neoplasie del sistema emo-linfopoietico in Europa). I dati EUROCARE consentono anche di stimare la prevalenza per tumore in Europa, ovvero il carico sanitario oncologico complessivo (per tumore, area, età) e per fase di cura (stima dei casi prevalenti guariti).
- Profili di incidenza, mortalità e prevalenza per tumore in Italia. Il Reparto contribuisce alla sorveglianza epidemiologica dei tumori attraverso la produzione sistematica di statistiche descrittive dei principali indicatori di controllo del cancro a livello regionale e nazionale. Incidenza, prevalenza e mortalità con proiezioni a medio termine per le neoplasie più diffuse o oggetto di programmi di screening (mammella, cervice uterina, colon-retto, stomaco, polmone, melanoma della pelle, prostata) vengono periodicamente

Rapporti ISTISAN 16/17

- aggiornate utilizzando la metodologia MIAMOD. Tali stime sono inserite nel Piano delle Statistiche Nazionali SISTAN e incluse nelle statistiche Eurostat (Health for All database). Nel 2015 sono stati pubblicati i profili regionali relativi al periodo 1970-2015 (Monografia Tumori, vol. 99, 2013). Le stime regionali sono anche interrogabili online sul sito www.tumori.net. La metodologia MIAMOD è stata sviluppata nel Reparto e viene applicata in ambito internazionale per stime e proiezioni in aree coperte parzialmente dai registri tumori di popolazione.
- Stima dei pazienti oncologici sopravvissuti per fase di malattia e analisi dei profili di costo. Il Reparto è impegnato nella stima della distribuzione dei casi prevalenti di tumore in ciascuna fase del percorso di malattia, distinguendo una fase iniziale di diagnosi e primo trattamento, una fase successiva di monitoraggio e una fase terminale, per i pazienti a prognosi peggiore, di trattamenti palliativi e terapia del dolore. A ciascun momento della malattia corrisponde una valutazione della spesa sanitaria specifica per tipo di tumore, stadio alla diagnosi ed età del paziente. La metodologia impiegata è stata ripresa da esperienze fatte in altri Paesi e adattata al contesto italiano. I dati utilizzati sono quelli dei registri tumori e di archivi amministrativi (principalmente schede di dimissione ospedaliera, ma anche schede di prestazione ambulatoriale e farmaceutica).
 - Sviluppo di metodi e software per la stima di indicatori epidemiologici. Il Reparto ha contribuito allo sviluppo di metodologie di analisi degli indicatori epidemiologici dei tumori. Queste metodologie sono state implementate nei software più diffusi a livello internazionale per l'analisi dei dati dei registri di popolazione, in particolare nei software sviluppati e distribuiti dal *National Cancer Institute* (NCI-NIH) statunitense (SEER*Stat e COMPREV). Nel 2013 nel software SEER*Stat è stata integrata la funzione di standardizzazione per età della sopravvivenza secondo la metodologia utilizzata nello studio EUROCARE. La metodologia MIAMOD/PIAMOD è implementata in un software *ad hoc* sviluppato in collaborazione con NCI/NIH e distribuito gratuitamente via web. Nel 2013, nel quadro del progetto CCM "I Tumori in Italia: il portale dell'epidemiologia oncologica per gli esperti e i cittadini" sono state aggiornate le funzionalità del software per ampliarne le modalità applicative e adeguare l'interfaccia grafica ai sistemi operativi correnti.
 - Studi sulla salute di coorti di militari. Nel 2015 è stato pubblicato sulla rivista *Cancer Epidemiology* lo studio epidemiologico sulla mortalità delle coorti di militari impegnate nel teatro operativo dei Balcani. Nel 2015 sono stati pubblicati i risultati dello studio SIGNUM che ha monitorato marcatori di esposizione a oncogeni ambientali in una coorte di militari Italiani dispiegati in Iraq. Il primo studio riguarda i marcatori biologici, il secondo gli xeno-elementi.
 - Studi di epidemiologia analitica.
Questa area di ricerca, negli ultimi anni, si è articolata in due linee relative agli eventuali effetti cancerogeni dell'esposizione a bassi livelli di benzene e di campi elettromagnetici (a radiofrequenza, RF, e a frequenza estremamente bassa, ELF). In particolare, sono state svolte le seguenti attività:
 - Direzione scientifica del contributo italiano al Progetto *Interphone*. Nel periodo 2007-2011 sono stati pubblicati numerosi articoli incentrati sui metodi, sui risultati degli studi collaterali di valutazione dei bias di recall e di partecipazione, nonché sull'analisi del rischio di tumori intracranici - glioma, meningioma e neurinoma del nervo acustico - in relazione all'uso del telefono cellulare. A partire dal 2012 è stato istituito il consorzio *Interphone*, che intende sviluppare ulteriori analisi del dataset internazionale, in relazione ad altri fattori di rischio (allergie, rumore intenso, radiazioni ionizzanti a scopo diagnostico, inquinamento atmosferico), come pure allo

Rapporti ISTISAN 16/17

sviluppo di metodi statistici innovativi per l'analisi della localizzazione intracranica dei gliomi. Le analisi relative allo studio sul rischio di neurinoma del nervo acustico e della localizzazione intracranica tridimensionale dei gliomi si sono concluse nel 2015 e le pubblicazioni relative usciranno nel 2016.

- Direzione scientifica dello studio pilota su esposizione personale a benzene e leucemia infantile (l'articolo relativo a questo progetto è stato pubblicato nel 2013) e collaborazione ad altre analisi dello studio caso-controllo SETIL sui fattori di rischio per la leucemia infantile e del neuroblastoma (nel 2013-2015 sono stati pubblicati i risultati delle analisi del rischio di leucemia infantile in relazione all'esposizione stimata del bambino ad inquinanti atmosferici da traffico veicolare; all'esposizione dei genitori a solventi e altri agenti chimici; all'esposizione a campi magnetici a 50 Hz stimata mediante misure di 48 h nella stanza da letto del bambino e dei fattori di rischio per il neuroblastoma).
- Direzione scientifica del progetto *Transexpo Feasibility in Italy* (fasc. 11US/4-Italia-USA) – studio di fattibilità di un'indagine internazionale di coorte su bambini residenti in edifici nei quali sono collocati trasformatori elettrici MT/BT, concluso nel 2014. Nel 2015, mediante *record-linkage* tra il database delle cabine di trasformazione elettriche di Roma e il dataset della coorte censuale dei residenti a Roma al censimento 2001, è stata identificata la coorte dei bambini (0-14 anni di età al baseline) eleggibili per inclusione nello studio *TransExpo*.
- Collaborazione al progetto COSMIC (Mortalità da tumori e altre cause in un'analisi combinata di 10 studi di coorte su piloti e altro personale di volo): l'articolo che descrive i risultati dello studio è stato pubblicato nel 2014..
- Monitoraggio, sintesi e divulgazione delle evidenze scientifiche sui rischi da esposizione a campi ELF e RF: nel 2014 questa linea di attività ha dato luogo a diverse pubblicazioni (una meta-analisi degli studi su tumori cerebrali e uso del cellulare; un articolo divulgativo sui problemi, contenuti e metodi di una comunicazione efficace e coerente con le evidenze scientifiche sui rischi da uso del telefono cellulare; un capitolo metodologico su confondimento, causalità inversa e fallacia ecologica nel contesto di un libro dedicato all'epidemiologia dei campi elettromagnetici); nel 2015 l'attività principale è consistita nel contributo alla redazione dell'*Environmental Health Criteria* sui campi a radiofrequenza, curata dalla WHO, che verrà pubblicata nel 2016.

Reparto Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari

Il Reparto svolge attività di ricerca eziologica e di valutazione del rischio nella popolazione italiana adulta, di sorveglianza, di formazione, di prevenzione a livello comunitario e individuale, di promozione della salute; gestione della banca dei campioni biologici del CNESPS, inserita nel catalogo delle biobanche di popolazione P3G e nel BBMRI-Biobanking and Biomolecular Resources Infrastructure e nel nodo italiano del BBMRI.

Attività di ricerca eziologica

Attraverso la gestione della banca dati del Progetto CUORE-Epidemiologia e prevenzione delle malattie cardio-cerebrovascolari, caratterizzata da studi longitudinali (MONICA-Latina, MONICA-Friuli e MONICA-Brianza, MATISS, ATENA, FINE, OEC-1998 e OEC/HES-2008) di popolazione italiana adulta e follow-up per mortalità totale e per causa specifica, per eventi cardio-cerebrovascolari non fatali; la banca dati, composta da 45.659 soggetti esaminati tra il 1983 e il 2012 è arricchita dalla banca di campioni biologici raccolti a partire dal 1987 (siero,

Rapporti ISTISAN 16/17

plasma, *buffy coat*, emazie impacchettate, urine delle 24h). Questi dati permettono di: i) stimare l'incidenza di malattie cardiocerebrovascolari, incluse le forme meno gravi quali fibrillazione atriale, angina pectoris, insufficienza cardiaca, ipertrofia ventricolare sinistra, TIA e di altre patologie cronico-degenerative quali diabete, obesità, ipertensione arteriosa, sindrome metabolica, malattia renale cronica; ii) valutare il ruolo predittivo dei classici fattori di rischio (età, sesso, pressione arteriosa, colesterolemia totale e HDL, glicemia, abitudine al fumo, familiarità per eventi cardiovascolari in età giovane) nei confronti delle malattie cardiocerebrovascolari, delle malattie legate all'invecchiamento, dei disturbi cognitivi e della disabilità; stimare l'associazione dei fattori di rischio cardiovascolare con i tumori; iii) stimare attraverso studi prospettici o caso-controllo annidati nella coorte, con l'utilizzo della banca di campioni biologici, l'associazione con nuovi fattori di rischio (fibrinogenemia, microalbuminuria, trigliceridemia, filtrato glomerulare, emoglobina glicata, fattori infiammatori, funzionalità polmonare, esposizione a fumo passivo); iv) partecipare a studi di genetica dei fattori di rischio e delle malattie cardiocerebrovascolari; v) stimare lo sviluppo di malattie cardiocerebrovascolari e cronico-degenerative nella popolazione generale con profilo di rischio favorevole (basso rischio: persone esenti da malattie cardiovascolari e diabete, senza abitudine al fumo, con pressione arteriosa <120/80 mmHg, colesterolemia < 200mg/dl, indice di massa corporea <25kg/m², senza l'ausilio di terapie farmacologiche specifiche), valutando l'aspettativa di vita, gli anni di vita guadagnati rispetto al resto della popolazione, il costo e la qualità di vita in età avanzata; vi) attraverso l'utilizzo della banca dati del Progetto CUORE e la realizzazione di funzioni di rischio, specifiche per età e sesso, appropriate per la popolazione italiana, aggiornare le carte del rischio e il punteggio individuale per la predizione degli eventi coronarici e cerebrovascolari in uomini e donne, non diabetici e diabetici; questi strumenti sono applicati nella pratica clinica per la stratificazione del rischio a medio e a lungo termine.

Attività di sorveglianza

Viene realizzata attraverso: i) il coordinamento dei registri di popolazione per la valutazione dei tassi di attacco, delle complicanze a breve e a lungo termine e della letalità degli eventi coronarici e cerebrovascolari con lettura centralizzata degli ECG secondo il codice Minnesota e validazione degli eventi con l'applicazione di criteri diagnostici standardizzati internazionali (MONICA-WHO ed ESC/ACC) per la costruzione dei valori predittivi positivi dei codici diagnostici di dimissione ospedaliera e mortalità al fine di stimare tassi di attacco e letalità confrontabili a livello nazionale e internazionale; ii) l'applicazione di modelli (MIAMOD e IMPACT) per lo studio e la valutazione dei trend di incidenza, prevalenza e mortalità coronarica e cerebrovascolare attraverso l'utilizzo di diverse fonti di informazione (mortalità, schede di dimissione ospedaliera, studi longitudinali, registri di popolazione, *Health Examination Survey-OEC/HES*, trial clinici di prevenzione secondaria); iii) la conduzione di *Health Examination Survey* con l'esame diretto di campioni di popolazione rappresentativi della popolazione adulta italiana arruolati in tutte le regioni per la valutazione dello stato di salute, della distribuzione dei fattori di rischio, della prevalenza delle condizioni a rischio, delle malattie cronico degenerative, della disabilità, della capacità cognitiva, della percezione dello stato di salute; iv) con la collaborazione di altri reparti, che hanno esaminato campioni di popolazione adulta (Reparto di Salute delle popolazioni: IPREA, ILSA; Reparto di Epidemiologia genetica: TWINS) e di altri gruppi di ricerca (Regione Molise, MOLI-SANI) lo studio dei trend temporali dello stato di salute della popolazione adulta italiana con particolare riferimento allo svantaggio socio-economico e relative conseguenze sullo stato di salute; v) la valutazione dell'efficacia di campagne di prevenzione comunitaria attraverso la raccolta di indicatori obiettivi per valutare alcune abitudini e stili di vita (escrezione del sodio e del potassio nelle urine delle 24 ore, abitudine al fumo, cotininemia, monossido di carbonio, nutrienti); vi) la sorveglianza del rischio cardiovascolare in prevenzione primaria (Osservatorio del Rischio Cardiovascolare) stimando il

Rapporti ISTISAN 16/17

rischio nella popolazione generale attraverso la raccolta dei dati con il software cuore.exe da parte dei medici di medicina generale, specialisti (cardiologi, medici del lavoro, diabetologi), centri trasfusionali e farmacisti; vii) la stesura del capitolo sulle malattie cardiovascolari e sulla prevenzione cardiovascolare per la relazione sullo stato sanitario del Paese; viii) la collaborazione con l'ISTAT per la valutazione della performance fisica e la validazione di misure autoriportate nella *Health Interview Survey* attraverso i dati raccolti nella *Health Examination Survey* - OEC/HES; ix) la collaborazione con lo studio PASSI per la completezza di informazioni autoriportate nell'ambito delle patologie cardiovascolari, dei fattori di rischio e degli stili di vita; x) la realizzazione del Programma Statistico Nazionale dell'ISTAT che include gli studi *Health Examination Survey* e il Registro Nazionale degli Eventi Coronarici e Cerebrovascolari.

Formazione

Include l'organizzazione di corsi di formazione a livello nazionale del personale medico e paramedico su procedure e metodologie standardizzate per la raccolta di dati clinici; l'addestramento di personale medico e paramedico coinvolto in *Health Examination Survey*, per l'esecuzione di misure e di esami da condurre nella popolazione generale adulta per la valutazione dello stato di salute, seguendo metodologie standardizzate da impiegare negli studi epidemiologici; la responsabilità del piano nazionale di formazione dei medici di medicina generale per uso e applicazione della carta del rischio cardiovascolare e del punteggio individuale nella pratica clinica; l'organizzazione di corsi per trasfusionisti, associazioni di donatori di sangue, medici del lavoro e farmacisti sull'uso e applicazione della carta del rischio; l'organizzazione di corsi a livello nazionale e internazionale (EURO-MED) per operatori dei registri di popolazione per la sorveglianza degli eventi coronarici e cerebrovascolari, comprendenti la applicazione del software di appaiamento dei file di mortalità e dimissione ospedaliera per l'identificazione degli eventi correnti, la validazione degli eventi anche attraverso la lettura di elettrocardiogrammi secondo il codice Minnesota, la costruzione dei tassi di attacco e di letalità secondo le raccomandazioni del progetto EUROCISS; l'organizzazione di corsi per la prevenzione secondaria dell'ictus. Il piano nazionale di formazione dei MMG comprende anche la raccolta di dati che confluiscono nell'Osservatorio del Rischio Cardiovascolare, nonché l'organizzazione di workshop regionali degli operatori che partecipano al Progetto CUORE per la discussione dei dati raccolti e l'implementazione della prevenzione a livello comunitario e individuale. I piani di formazione sono supportati da testi specificamente prodotti e scaricabili dal sito www.cuore.iss.it.

Comunicazione, prevenzione e promozione della salute

Il Progetto CUORE fa parte del progetto Guadagnare Salute del Ministero della Salute, contribuisce alla preparazione e alla disseminazione di materiale divulgativo e video per la riduzione e il mantenimento dei fattori di rischio a livello favorevole attraverso sani stili di vita (alimentazione, per una diffusione della dieta mediterranea aggiornata al XXI secolo e per la riduzione della assunzione di sale, una regolare attività fisica e l'abolizione del fumo); partecipa al programma MINISAL-GIRCI e coordina il Progetto MENO SALE PIÙ SALUTE per la riduzione del sale aggiunto nella alimentazione, nell'ambito di queste iniziative valuta la eliminazione del sodio, del potassio e dello iodio nelle urine delle 24 ore nelle persone esaminate e partecipa alla realizzazione dell'intervento di prevenzione comunitaria finalizzato alla riduzione del consumo di sale e al suo monitoraggio a livello di popolazione per creare le basi per una strategia nazionale. La disseminazione dei risultati degli studi eziologici, di sorveglianza e delle attività di formazione e promozione della salute è aggiornata periodicamente nel sito www.cuore.it.

Rapporti ISTISAN 16/17

A livello internazionale partecipa nell'ambito del *Health Monitoring Programme* della DG-SANCO alla stesura di raccomandazioni degli indicatori per il monitoraggio delle malattie cardiocerebrovascolari in Europa (EUROCISS, EUHSID, EUGLOREH, FEHES, EHES, PARENT), alla definizione di procedure e metodologie per la validazione degli eventi, allo studio delle malattie cardiocerebrovascolari nei migranti (MEHO), allo studio sui trend di mortalità per malattie cardiocerebrovascolari nei diversi Paesi europei e alla valutazione dell'impatto sulla mortalità coronarica di scenari futuri in relazione a diverse opzioni di politica sanitaria (IMPACT-EURO HEART II); nell'ambito dei progetti MONICA, MORGAM, BIOMARCARE e FINE partecipa allo studio sul ruolo dei fattori di rischio nella predizione degli eventi cardiocerebrovascolari fornendo i dati italiani, la competenza per l'analisi dei dati e contribuendo alla stesura degli articoli; nell'ambito del progetto *Emerging Risk Factors Collaboration* (ERFC) del *Department of Public Health and Primary Care, University of Cambridge*, partecipa a metanalisi per la valutazione del ruolo dei lipidi (colesterolo totale, HDL, trigliceridemia, LDL), dei fattori della infiammazione, del fibrinogeno, della glicemia a digiuno, del BMI, del sovrappeso e obesità nello sviluppo delle malattie cardiocerebrovascolari e della mortalità totale e specifica per causa; partecipa al Progetto *The Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Project*, della *School of Public Health, Imperial College* di Londra per lo studio della distribuzione dei fattori di rischio nel mondo fornendo i dati italiani, la competenza per l'analisi dei dati e contribuendo alla stesura degli articoli; partecipa alla formazione in ambito europeo per l'uso e l'applicazione di modelli di valutazione dei trend della mortalità. Fa parte della *Joint Action* per la *European Health Examination Survey* italiana attraverso l'esame e la raccolta di dati e campioni biologici per la realizzazione di un sistema di sorveglianza europeo. Coordina lo studio sul ruolo della glicemia, della disglucemia e della emoglobina glicata nella valutazione del rischio cardiovascolare nell'ambito dell'accordo Italia-USA dell'ISS.

Competenze sviluppate

Esperienza specifica nella epidemiologia e prevenzione delle malattie cardiocerebrovascolari attraverso la sorveglianza, la valutazione del rischio, lo studio dei trend delle malattie, dei fattori di rischio e delle condizioni a rischio, la valutazione di campagne di prevenzione a livello comunitario e individuale. In questo ambito sono state sviluppate esperienze specifiche nella progettazione e conduzione di studi epidemiologici longitudinali, del follow-up delle popolazioni per la verifica dello stato in vita, per la raccolta della mortalità specifica per causa e degli eventi non fatali coronarici e cerebrovascolari, per la validazione degli eventi con l'applicazione di criteri diagnostici standardizzati confrontabili a livello internazionale quali la lettura degli ECG secondo il codice Minnesota, la codifica dei certificati di morte, la revisione delle cartelle cliniche; esperienze specifiche sono state sviluppate nella progettazione, conduzione, formazione del personale e controlli di qualità per la *Health Examination Survey*, incluse le problematiche relative al consenso del follow-up longitudinale e alla conservazione dei campioni biologici; esperienza specifica è stata sviluppata nella raccolta, nello stoccaggio e nella conservazione di campioni di materiale biologico a bassa temperatura (-196°C, -80°C e -30°C) secondo il tipo di materiale da conservare (siero, plasma, *buffy coat*, emazie impacchettate, urine) e nella archiviazione e mappatura dei campioni nella biobanca; esperienza specifica è stata sviluppata per l'appaiamento di varie fonti di informazione, nella validazione, nella costruzione di banche dati, nei relativi controlli di qualità, nella elaborazione e analisi di dati, in particolare nello sviluppo di modelli di predizione del rischio coronarico e cerebrovascolare e di valutazione degli andamenti temporali di incidenza e prevalenza; esperienza specifica è stata sviluppata nella formazione dei medici di medicina generale, dei trasfuzionisti, dei medici del lavoro e dei farmacisti per l'uso e applicazione della carta del rischio cardiovascolare e del punteggio individuale, per la prevenzione secondaria dell'ictus e

Rapporti ISTISAN 16/17

sulla epidemiologia e la prevenzione delle malattie cardiocerebrovascolari, sulla applicazione di modelli di valutazione dei trend della mortalità.

Attività in corso

- Analisi dei dati relativi alla sorveglianza delle malattie cardiocerebrovascolari arteriosclerotiche realizzata attraverso i registri di popolazione del Paese basati sulla raccolta e validazione di dati, lettura centralizzata degli ECG, elaborazione di stime di occorrenza e letalità degli eventi nella popolazione adulta italiana.
- Analisi dei dati relativi allo screening di popolazione (*Health Examination Survey*) per la misura dei fattori di rischio (assetto lipidico e metabolico, pressione arteriosa, misure antropometriche), degli stili di vita (attività fisica, alimentazione, alcol, consumo di sodio e potassio, abitudine al fumo, esposizione a fumo passivo), delle condizioni a rischio (obesità, diabete, sindrome metabolica, ipertensione arteriosa, dislipidemia, insufficienza renale) delle malattie cardiovascolari inclusivi di raccolta, stoccaggio e conservazione di campioni biologici.
- Studi per l'integrazione dei dati sulla auto percezione dello stato di salute e del rischio cardiovascolare autoriferiti con lo studio PASSI.
- Studi per la validazione di misure della *Health Interview Survey* condotta dall'ISTAT attraverso i dati della *Health Examination Survey-OEC/HES*.
- Sorveglianza dell'uso e applicazione degli strumenti di valutazione del rischio cardiovascolare nella popolazione italiana attraverso la raccolta dei dati dell'Osservatorio del Rischio Cardiovascolare con il software cuore.exe.
- Studio di modelli di valutazione del declino della mortalità nazionale sulle malattie ischemiche del cuore e ictus identificando la parte attribuibile alle procedure terapeutiche in prevenzione secondaria, ai trattamenti in prevenzione primaria e ai cambiamenti dello stile di vita.
- Follow-up degli studi di coorte appartenenti al Progetto CUORE per la mortalità totale e specifica per causa, validazione degli eventi coronarici e cerebrovascolari fatali e non fatali, attraverso la raccolta delle cartelle cliniche, la applicazione dei criteri diagnostici standardizzati, inclusa la lettura degli ECG secondo il codice Minnesota.
- Studio del ruolo predittivo dei classici e dei nuovi fattori di rischio nei riguardi delle malattie cardiocerebrovascolari e di altre patologie cronico degenerative.
- Studi predittivi di fattori di rischio cardiovascolare (obesità, fumo e alimentazione) nei confronti dei tumori.
- Studio del ruolo predittivo dei fattori di rischio e delle malattie cardiocerebrovascolari nello sviluppo di malattie legate all'invecchiamento (disturbi cognitivi e disabilità).
- Aggiornamento della carta del rischio e del software di calcolo del punteggio individuale con lo studio dell'inserimento di nuovi fattori di rischio (indice di massa corporea, frequenza cardiaca e familiarità, glicemia a digiuno, filtrato glomerulare).
- Partecipazione a studi europei sulla genetica delle malattie cardiocerebrovascolari.
- Partecipazione a metanalisi realizzate a livello europeo per valutare il ruolo di fattori di rischio emergenti nello sviluppo di malattie cardiocerebrovascolari.
- Studio della distribuzione dei fattori di rischio e della prevalenza delle condizioni a rischio nei diversi Paesi, stima del *global burden of metabolic risk factors of chronic diseases*.
- Realizzazione del piano di formazione dei MMG e altri operatori sanitari per la valutazione del rischio cardiovascolare e del piano di formazione dei MMG per la prevenzione secondaria dell'ictus.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Costruzione di data base degli studi longitudinali condotti in altri reparti del CNESPS e nella Regione Molise per l'analisi dei dati relativa alla valutazione del trend temporale dello stato di salute con particolare riguardo allo svantaggio socio-economico e relativi effetti sullo stato di salute.
- Mantenimento e controllo di qualità della banca di campioni biologici.

Principali risultati/ricadute

- Sviluppo di funzioni per la valutazione del rischio cardiocerebrovascolare nella popolazione italiana attraverso studi longitudinali di popolazione generale.
- Carta del rischio e software di calcolo del punteggio individuale per la valutazione del rischio cardio-cerebrovascolare globale assoluto, basata su indicatori fisiologici, biochimici e sugli stili di vita.
- Stima degli anni di vita guadagnati con il mantenimento del profilo di rischio favorevole o con la riduzione di fattori di rischio attraverso il miglioramento degli stili di vita, identificati attraverso studi longitudinali di popolazione generale.
- Sviluppo di funzioni per la valutazione del rischio cardiocerebrovascolare nella popolazione europea attraverso gli studi longitudinali di popolazione generale condotti nell'area mediterranea.
- Manuale di formazione per i MMG su uso e applicazione della carta del rischio cardiovascolare.
- Manuale di formazione dei MMG su prevenzione delle complicanze dell'ictus.
- Programma cuore.exe per la valutazione e archiviazione dei dati sul rischio cardiocerebrovascolare da raccogliere nella pratica clinica (disponibile sul sito www.cuore.iss.it e scaricabile gratuitamente) con la possibilità di integrazione nei principali software di gestione di cartella clinica della medicina generale.
- Osservatorio del Rischio Cardiovascolare attraverso il sito <http://cuore-iss.cineca.it> per la sorveglianza del rischio cardiovascolare attraverso i MMG.
- Sito www.cuore.iss.it, con la disponibilità dei dati raccolti per regione, per macroarea geografica e per l'intero territorio nazionale sui fattori di rischio e sulle condizioni a rischio attraverso l'esame diretto di campioni di popolazione e di informazioni derivate dall'appaiamento di dati provenienti da fonti routinarie validate nell'ambito delle malattie cardio-cerebrovascolari, (occorrenza, incidenza, prevalenza e letalità) nella popolazione adulta.
- Software per l'appaiamento di file di mortalità, dimissione ospedaliera, identificazione degli eventi correnti, per l'applicazione dei valori predittivi positivi dei codici diagnostici di dimissione ospedaliera e mortalità e per il calcolo del tasso di attacco per eventi coronarici e cerebrovascolari per l'utilizzo a livello nazionale e internazionale (versione in italiano e in inglese).
- Manuale delle operazioni per la conduzione di *Health Examination Survey*, realizzato in collaborazione con gli altri Paesi dell'Unione Europea (in italiano e in inglese, disponibile sul sito www.cuore.iss.it);
- Materiali di divulgazione (opuscoli e video) per la prevenzione primaria attraverso gli stili di vita.
- Disponibilità di campioni biologici collezionati e conservati nella banca biologica www.iss.it/biobankcnesps.
- Software per la archiviazione e la localizzazione dei campioni biologici.
- Pubblicazioni con peer review e partecipazioni a congressi nazionali e internazionali.

Reparto Epidemiologia delle malattie infettive

L'obiettivo del Reparto è produrre evidenze scientifiche di supporto alle azioni di sanità pubblica per il controllo e la prevenzione delle malattie infettive sia a livello nazionale che internazionale. Le sue attività, in accordo con le indicazioni della CE, dell'ECDC e della WHO, hanno una ricaduta sull'SSN. Il Reparto è impegnato anche su attività di formazione nazionale e internazionale nel settore dell'epidemiologia delle malattie infettive per fornire un supporto e un aggiornamento costante agli operatori del settore. Nel Reparto vengono condotte attività che rispondono alle componenti che caratterizzano l'intero Centro: epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute.

Competenze sviluppate

- *Epidemiologia.* Conduzione di studi descrittivi e analitici sulla frequenza di alcune malattie infettive e i loro determinanti. Conduzione di indagini di campo in occasione di epidemie su richiesta delle autorità sanitarie locali o regionali competenti, del Ministero della Salute, o di organismi internazionali. Conduzione di studi epidemiologici analitici sui vaccini e le vaccinazioni. Sviluppo di modelli matematici sulla diffusione di alcune malattie infettive e l'impatto di interventi di prevenzione.
- *Sorveglianza.* Costruzione e gestione di sistemi di sorveglianza sperimentali o routinari basati sia sull'intera popolazione che sulla collaborazione di reti di medici sentinella o di laboratori di microbiologia. I sistemi di raccolta dati sono basati su flussi cartacei o su sistemi di raccolta dati via Web. Partecipazione alle attività di sorveglianza speciale in caso di eventi di massa ed emergenze sanitarie.
- *Promozione della salute.* Diffusione dei risultati delle attività mediante siti web rivolti sia agli operatori sanitari che al pubblico. Collaborazione alla redazione di documenti strategici nazionali come il Piano nazionale di prevenzione, il Piano nazionale vaccini, il Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita e il Piano nazionale di preparazione e risposta ad una pandemia influenzale e il Piano nazionale per il contrasto alla resistenza agli antimicrobici. Partecipazione alla stesura della Relazione sullo Stato Sanitario del Paese.

Attività in ambiti istituzionali

Il Reparto fornisce regolarmente contributi tecnico-scientifici nell'ambito della epidemiologia delle malattie infettive, con particolare riguardo alla stesura di rapporti, circolari e linee guida a livello nazionale.

- Consulenza, contributi e risposte a richiesta di pareri e interrogazioni parlamentari su argomenti inerenti la prevenzione e il controllo delle malattie infettive per il Ministero della Salute, le Regioni, le Autorità sanitarie locali e il Parlamento.
- Contributi tecnici alla stesura e revisione di linee guida e documenti strategici sulle malattie infettive per l'ECDC e per agenzie della Commissione Europea e delle Nazioni Unite.
- Supporto alle autorità sanitarie regionali e locali nella realizzazione di indagini di campo di epidemie (es. per legionellosi, epatite A, morbillo, malattia invasiva da *Neisseria meningitidis*).
- Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita e delle informazioni necessarie alla Commissione nazionale di verifica della eliminazione del morbillo e rosolia.
- Referente per l'Italia presso l'ECDC per numerose malattie infettive e per l'*Advisory Forum*.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Invio dei dati nazionali di sorveglianza al *The European Surveillance System (TESSy)* e partecipazione a reti di sorveglianza europee coordinate dall'ECDC.
- Coordinamento della Rete di Epidemiologi per il controllo dei rischi per la sanità pubblica nei 27 Paesi dell'area del Mediterraneo, dei Balcani e del Mar Nero.
- Coordinamento della Rete di esperti in vaccinologia in 30 Paesi europei per lo scambio di informazioni sui programmi vaccinali europei e conduzione di indagini.

Attività di comunicazione

- Bollettini periodici per la diffusione di dati delle sorveglianze speciali (mensile Morbillo & Rosolia News; semestrale Rosolia congenita e in gravidanza News; settimanale Influnet; settimanale FluNews; settimanale Sistema di sorveglianza sindromica degli accessi ai Pronto soccorso; settimanale West Nile News).
- Rapporti periodici per la diffusione di dati delle sorveglianze speciali (quadrimestrale malattie batteriche invasive; semestrale copertura vaccinale HPV; annuale legionellosi)
- Contributi per la preparazione e revisione di testi sulle malattie infettive per la redazione del "Il portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica a del CNESPS-Epicentro" (<http://www.epicentro.iss.it/>).
- Contributi alla revisione dei rapporti sulle malattie infettive e del Rapporto Annuale Epidemiologico per l'ECDC.

Attività di formazione

- Docenze in corsi di formazione in epidemiologia delle malattie infettive, biostatistica, software per l'analisi dei dati per gli operatori sanitari organizzati dall'ISS, dalle Regioni, dalle ASL, dalle Università e dall'ECDC.
- Sede di addestramento nell'ambito del programma europeo di formazione in Epidemiologia di campo (*The European Programme for Intervention Epidemiology Training EPIET*).
- Sede di tirocinio per borsisti, specializzandi e persone coinvolte in particolari programmi di addestramento, sia nazionali che internazionali.

Attività di sorveglianza

- Coordinamento di sistemi nazionali di sorveglianza per:
 - legionellosi;
 - malattie batteriche invasive da meningococco, Hib, pneumococco;
 - rosolia in gravidanza e rosolia congenita;
 - morbillo e rosolia post natale;
 - malattie trasmesse da vettori (West Nile, Chikungunya, Dengue e Zika virus nell'uomo);
 - resistenza agli antibiotici (AR-ISS).
- Coordinamento delle attività di monitoraggio e sorveglianza epidemiologica integrata della influenza:
 - sistema di sorveglianza sentinella delle sindromi influenzali (INFLUNET);
 - Sistema informativo per il monitoraggio delle coperture vaccinali nelle categorie per le quali è raccomandata.
 - Sorveglianza speciale delle forme gravi e complicate, dei decessi e delle ospedalizzazioni.
 - Valutazione del numero di accessi al Pronto Soccorso e relativi ricoveri settimanali per le malattie respiratorie acute attraverso una rete sentinella di Pronto Soccorsi distribuiti sul territorio nazionale.
 - Integrazione con nuove modalità di sorveglianza basata su cittadini che volontariamente inviano informazioni sul loro stato di salute via web (InfluWeb).

Rapporti ISTISAN 16/17

- Gestione di una piattaforma web per le notifiche delle malattie infettive (SIMIWEB) utilizzata in 6 regioni italiane.
- Riconnessione delle decisioni regionali in merito alle strategie vaccinali per l'HPV e monitoraggio dei dati di copertura per la vaccinazione HPV per dose, coorte di nascita e Regione.
- Rafforzamento della sorveglianza epidemiologica dell'epatite A in Italia, attraverso l'integrazione delle diverse fonti di dati (SEIEVA, SIMIWEB e Sistema di Notifica delle Malattie Infettive del Ministero della Salute).

Attività di ricerca

- Mantenimento di una banca biologica di sieri provenienti dalle popolazioni italiana e ugandese, con relativa banca di dati anonimi.
- Malattie prevenibili da vaccino (MPV):
 - valutazione dell'efficacia di campo del vaccino antiinfluenzale stagionale a livello nazionale e della sicurezza della vaccinazione antinfluenzale (studi IMOVE-SVEVA);
 - valutazione della sensibilità del sistema di sorveglianza della rosolia congenita mediante confronto tra i dati di notifica e i dati di dimissione ospedaliera e stima della sottonotifica con il metodo capture-recapture;
 - revisione della letteratura per la stesura di protocolli per il miglioramento delle coperture vaccinali nei soggetti con patologie croniche a livello nazionale;
 - indagini per valutare le conoscenze, gli atteggiamenti e i comportamenti della popolazione e degli operatori sanitari nei confronti della vaccinazione e analizzare i diversi fattori che concorrono al rifiuto parziale o totale delle vaccinazioni;
 - analisi di diverse fonti di dati per stimare l'incidenza, il tasso di ospedalizzazione, le complicanze e l'esito delle più importanti MPV;
 - studio di siero-prevalenza per la stima dell'incidenza della pertosse in soggetti adulti in età fertile e anziani in potenziale contatto con neonati non o parzialmente vaccinati;
 - analisi delle caratteristiche delle commissioni tecniche vaccini europee per una potenziale collaborazione internazionale (progetto europeo VENICE);
 - indagine sui programmi vaccinali nei Paesi dell'area Mediterranea e del Mar Nero: strategie e coperture (Rete ProVacMed).
- Modelli per la stima dell'impatto e uso di Big Data in Sanità Pubblica:
 - sviluppo di modelli a base individuale per la valutazione dell'impatto delle diverse strategie di vaccinazione per il controllo e l'eliminazione del morbillo nella popolazione italiana;
 - sviluppo e applicazione di modelli di tipo deterministico per la stima e il confronto del burden di MPV attraverso strumenti validati a livello internazionale;
 - sviluppo di un modello per l'analisi dei trend temporali per la stima dell'eccesso di mortalità dovuto all'influenza;
 - sviluppo di strumenti e metodi standardizzati per favorire e facilitare l'utilizzo di Big Data in Sanità Pubblica con particolare riferimento alle MPV.
- Popolazioni migranti:
 - analisi di contesto e istituzione/rafforzamento di flussi informativi nei centri di immigrazione della regione Sicilia, finalizzati alla identificazione precoce e al controllo dei rischi sanitari;
 - studio per l'identificazione di indicatori da introdurre nella sorveglianza epidemiologica a livello europeo per il monitoraggio delle malattie infettive nelle popolazioni migranti (Progetto europeo EURO MoMiH);

Rapporti ISTISAN 16/17

- Indagine sulle procedure e attività di screening per i migranti in entrata nei Paesi europei per la prevenzione e controllo delle malattie infettive emergenti e riemergenti (Progetto europeo EURO MoMiH);
 - Indagine sulle procedure e attività di screening per i migranti in entrata nei Paesi del Mediterraneo e del Mar Nero per la prevenzione e controllo delle malattie infettive emergenti e riemergenti (Rete MedPreMIER);
 - Indagine sulle strategie e offerta vaccinale alle popolazioni migranti nei Paesi dell'area Mediterranea e del Mar Nero (Rete ProVacMed);
 - Sviluppo di tool per assistere gli Stati membri nel migliorare il livello di preparedness durante situazioni di afflusso eccezionale di migranti (consorzio europeo Perpfect);
 - Sviluppo di pacchetti formativi per professionisti sanitari per migliorare l'accesso e la qualità dei servizi sanitari per migranti e minoranze etniche (progetto europeo MEM-TP);
 - Stima e confronto della copertura vaccinale anti-influenzale tra migranti e popolazione italiana e dei fattori associati.
- Preparazione a rischi e emergenze sanitarie:
- attività di allerta rapida per produrre informazioni tempestive su rischi sanitari per la sanità pubblica con screening sistematico di notizie attinte da media - *epidemic intelligence* - durante l'Expo 2015;
 - analisi dei dati e stesura del rapporto relativo all'indagine sulla intersectorialità dei piani di preparazione alle emergenze nei Paesi europei nel quadro della nuova Decisione europea sulle minacce transfrontaliere per la salute e partecipazione al Seminario di formazione a livello europeo (consorzio europeo CELESTE);
 - messa a punto di uno strumento per la valutazione della preparazione a emergenze sanitarie da parte delle organizzazioni responsabili della pianificazione nei Paesi della Comunità Europea e del Vicinato (consorzio europeo *Perpfect*);
 - valutazione del livello di integrazione della sorveglianza delle malattie emergenti virali (virus respiratori e arbovirus) tra tutti i settori coinvolti (virologia umana, animale, entomologia medica e sanità pubblica) nei Paesi del Mediterraneo e Mar Nero (consorzio MedilabSecurc);
 - partecipazione al gruppo di lavoro internazionale denominato *Global Health Security Action Group on Early Warning and Response* (GHSAG-EAR) nel quadro della *Global Health Security Initiative* (GHSI) teso a rafforzare la preparazione e la risposta a minacce terroristiche (Chimiche, Biologiche e Radio-Nucleari - CBRN) attraverso lo sviluppo di una piattaforma sovranazionale per l'allerta rapida;
 - analisi dei dati e stesura dell'articolo finale relativo allo studio sull'epidemiologia della resistenza di *Klebsiella pneumoniae* ai carbapenemi e sui fattori di rischio per mortalità;
 - indagine di siero-epidemiologia tra i lavoratori esposti al virus dell'influenza aviaria da virus A/H7N7 in Emilia Romagna.

Reparto Epidemiologia genetica

Il Reparto svolge attività di ricerca volte a migliorare la comprensione delle cause e dei meccanismi alla base delle malattie complesse a media ed elevata incidenza nella popolazione generale, stimando il ruolo che fattori genetici, ambientali e comportamentali giocano nella loro insorgenza.

Rapporti ISTISAN 16/17

Gli ambiti di ricerca in cui il Reparto è coinvolto sono molteplici e riflettono l'azione trasversale che esso svolge all'interno del CNESPS in particolare, e dell'ISS in generale. Essi riguardano i determinanti del benessere psicologico, del comportamento e della salute mentale, le patologie immuno-mediate, quelle cronico-degenerative, la salute materno- infantile; è inoltre attiva una linea di ricerca che riguarda la percezione della popolazione verso il *Biobanking*, la *Privacy* e l'Etica della ricerca, tematiche di importanza crescente per la ricerca in sanità pubblica.

Il personale del Reparto possiede le seguenti competenze:

- Progettazione e conduzione di indagini epidemiologiche (anche di campo) su popolazione generale e gemellare.
- Gestione di database relazionali per dati epidemiologici, clinici e genetici, inclusa gestione con piattaforme dedicate.
- Modellistica per la stima della componente genetica (ereditabilità) e delle sue interazioni con la componente ambientale in studi eziologici.
- *Know-how* per la raccolta, il processamento e il *biobanking* di materiale biologico in studi epidemiologici e per i relativi aspetti etico-legali.
- Analisi dei protocolli di studio dalla prospettiva etico-legale, per la messa a punto degli strumenti informativi e di consenso per i partecipanti e per i Comitati Etici.
- Promozione della partecipazione attiva dei cittadini alla ricerca scientifica con nuovi strumenti di comunicazione.

Il Reparto collabora alla gestione varie attività di sorveglianza in collaborazione con strutture interne e esterne all'ISS (Registro Fibrosi Cistica, Registro Artroprotesi, Sorveglianza Piccolipiù).

È inoltre impegnato nella formazione degli operatori dell'SSN e di Enti di Ricerca (epidemiologi, statistici, biologi molecolari, bioinformatici, matematici e statistici) nel settore dell'epidemiologia genetica; dell'etica nella ricerca scientifica e degli aspetti legali (trattamento dei dati personali) della ricerca osservazionale e del *biobanking*.

Il Reparto promuove diverse iniziative che hanno l'obiettivo di avvicinare i cittadini alla ricerca scientifica in sanità pubblica.

Reparto Farmacoepidemiologia

Il Reparto è impegnato nello studio dell'uso dei farmaci nella popolazione per produrre conoscenze sul profilo beneficio-rischio dei farmaci e informazioni che possano essere utilizzate anche a sostegno dei processi decisionali in Sanità pubblica. Il Reparto ha acquisito, grazie alla sua attività pluriennale, competenze specifiche relative alla definizione del rapporto beneficio-rischio dei farmaci attraverso l'attivazione di sistemi informativi, la creazione di banche dati, lo sviluppo di modelli di analisi, lo sviluppo e il coordinamento di studi descrittivi ed eziologici su temi di rilevanza nazionale e internazionale. I risultati degli studi hanno, in alcuni casi, condotto ad azioni regolatorie in merito alla modifica delle indicazioni terapeutiche e alla sospensione della commercializzazione dei farmaci. Sono state altresì sviluppate attività di supporto a diversi organismi quali l'AIFA, il Ministero della Salute e gli Assessorati alla Sanità delle Regioni Umbria e Lazio. Accanto agli studi di farmacoepidemiologia e, a volte, a partire da studi su particolari categorie di farmaci, è stata sviluppata una serie di attività relative alla definizione di modelli innovativi per l'assistenza alle persone con patologie croniche.

Attività di informazione e comunicazione

Il Reparto organizza annualmente convegni sui temi dell'attività di ricerca. Dal 1992, il convegno sulla valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci è divenuto punto di

Rapporti ISTISAN 16/17

riferimento nazionale per tutti gli esperti del settore. Informazioni, documenti e dati sulle attività di ricerca sono riportati su pagine web, dedicate, del portale Epicentro.

Attività di formazione

Il Reparto svolge, dal 1990, un'intensa attività di formazione in presenza e a distanza, rivolta a operatori del Servizio sanitario nazionale, sulla metodologia della ricerca e su specifici temi oggetto dell'attività di ricerca. Il personale è coinvolto, inoltre, come docente in corsi Aziendali, Master universitari e Corsi di Laurea ed è responsabile di tirocini, tesi di laurea e dottorati di ricerca su temi rilevanti di salute pubblica.

Finanziamenti

EU, Ministero della Salute, AIFA, Regioni.

Attività condotte con i principali risultati/ricadute

- Farmaco-utilizzazione, appropriatezza d'uso dei farmaci, valutazione del rischio/beneficio e farmacovigilanza

- Analisi della prescrizione farmaceutica in Umbria

Nel corso del 2015 sono state completate le analisi sulla prescrizione farmaceutica nella regione Umbria del 2012 e 2014. In particolare è stato valutato l'andamento temporale e geografico delle categorie terapeutiche a maggior prescrizione nella popolazione. L'approfondimento della variabilità a livello di Azienda Sanitaria Locale e di distretto ha consentito di mettere in evidenza differenze nell'uso, non spiegate da differenze demografiche nelle popolazioni a confronto, che potrebbero essere oggetto di interventi formativi e informativi degli operatori sanitari. I risultati sono stati pubblicati come Rapporti ISTISAN.

- Analisi della prescrizione nella PA di Bolzano

Nel 2015 è stata avviata una convenzione fra ISS e PA di Bolzano mirata all'analisi della prescrizione farmaceutica nella popolazione residente nella Provincia. Le principali attività condotte hanno riguardato la stesura del rapporto sull'analisi dei dati prescrizione farmaceutica dell'anno 2014 e la predisposizione di una reportistica periodica da utilizzare per l'analisi della prescrizione in medicina generale. È stato inviato a tutti i medici un primo report riguardante il periodo gennaio-giugno 2015.

Per la realizzazione delle attività sopracitate è stato necessario acquisire i flussi informativi relativi alle prescrizioni farmaceutiche territoriali convenzionate, alla distribuzione diretta e per conto, e ai farmaci erogati in ospedale. I dati raccolti sono stati registrati in database predisposti *ad hoc* e collegati tra loro attraverso il codice individuale (criptato) del paziente. È stato inoltre condotto un controllo di qualità delle informazioni, incrociando le prescrizioni farmaceutiche con l'anagrafe delle specialità medicinali.

I principali risultati contenuti nel rapporto 2014, e il report per medico relativo al I semestre 2015, sono stati presentati nell'ambito di un incontro che si è svolto a Bolzano il 4 dicembre 2015. In preparazione del suddetto incontro sono state effettuate due riunioni preliminari (il 5 agosto e il 7 ottobre 2015), presso il settore sanità della Provincia, finalizzate ad approfondire i temi su cui concentrare l'analisi.

- Confronto sulle caratteristiche dell'uso e sulla sicurezza del tiotropio nelle formulazioni *Handihaler* e *Respimat*

A partire da un segnale di farmacovigilanza emerso a livello europeo, che ha sollevato dubbi sul profilo di sicurezza del tiotropio *Respimat*, rispetto alla formulazione *Handihaler*, è proseguito nella popolazione della regione Umbria lo studio sui fattori prognostici, associati all'uso di ciascuna formulazione, che possono spiegare almeno in parte il segnale osservato. Nel corso del 2015 sono state completate le analisi

Rapporti ISTISAN 16/17

relative alla descrizione della popolazione di utilizzatori incidenti e di coloro che sono andati incontro a uno switch e lo studio è stato pubblicato nella rivista BMJ open.

Per verificare la consistenza del segnale è stato condotto uno studio di coorte retrospettivo, tra gli utilizzatori incidenti di tiotropio Handihaler e Respimat nel periodo 2011-2013, nelle regioni Umbria e Lombardia. Sono stati identificati 120.134 soggetti con una età mediana di 73 anni e un rapporto uomini/donne di 1,3. Non si sono osservate differenze nell'incidenza di patologie cardiovascolari nei due gruppi. Questo studio fornisce un ulteriore contributo alla valutazione della sicurezza delle due formulazioni di tiotropio.

- La prescrizione farmaceutica dei nuovi anticoagulanti orali (NAO)

Negli ultimi anni sono stati autorizzati a carico dell'SSN i nuovi anticoagulanti orali (NAO). Dapprima con indicazione per la prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti adulti sottoposti a interventi di sostituzione dell'anca e del ginocchio; dalla seconda metà del 2013 questa indicazione è stata estesa alla prevenzione di ictus ed embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV). È stata condotta un'analisi nella Regione Umbria per descrivere il pattern prescrittivo dei vecchi e nuovi anticoagulanti orali, le caratteristiche degli utilizzatori e l'aderenza alla terapia.

I primi risultati sono stati presentati nel corso del convegno "La terapia anticoagulante orale: acquisizione e prospettive" che si è tenuto a Perugia il giorno 13 maggio 2015. Gli approfondimenti hanno riguardato: l'inquadramento sulle modalità di uso degli anticoagulanti in Umbria; il confronto con le altre regioni italiane; la descrizione delle caratteristiche degli utilizzatori incidenti e la sostituzione tra vecchi e nuovi anticoagulanti.

- Farmaci biosimilari

La disponibilità di prodotti biosimilari, farmaci biologici sviluppati per essere comparabili a un farmaco biologico esistente, può essere un'opportunità per i servizi sanitari per liberare risorse economiche da destinare allo sviluppo dei servizi e migliorare la qualità delle cure. Ad oggi, in Italia sono disponibili i biosimilari della somatropina, delle epoetine, dei fattori della crescita e, dai primi mesi del 2015 dell'infliximab. Nei prossimi anni è prevista la scadenza brevettuale di prodotti biotecnologici che rappresentano importanti quote di mercato; è quindi necessario produrre nuove evidenze scientifiche, cercando di rendere espliciti i livelli di conoscenza e di incertezza e di contribuire così a ridurre timori infondati.

Allo scopo di valutare la proporzione di utilizzatori di farmaci anti-TNF che vanno incontro a una sostituzione è stata condotta un'analisi nella regione Umbria. Nel periodo 1° gennaio 2011-31 dicembre 2013 sono stati identificati 1179 soggetti che hanno ricevuto almeno due prescrizioni di anti-TNF; il 15% di questi è andato incontro ad almeno uno switch (cambio di molecola). La probabilità di switch aumenta in funzione della durata di terapia ed è più alta tra gli utilizzatori incidenti.

- Rischio di discrasie ematiche associate all'uso di inibitori di pompa protonica, uno studio caso-controllo *nested*

Nel 2014 è emerso un segnale a livello europeo riguardante l'insorgenza di anemia emolitica in seguito all'uso di inibitori di pompa protonica (IPP), nello specifico di lansoprazolo. In letteratura, inoltre, diversi case-report hanno descritto una possibile associazione tra l'uso di IPP e altre discrasie ematiche quali l'anemia plastica, l'agranulocitosi e la purpura.

Alla luce di queste informazioni, nel 2015 è stato condotto uno studio caso controllo innestato nella coorte di utilizzatori incidenti di IPP, di età compresa tra i 14 e i 99

Rapporti ISTISAN 16/17

anni, nel periodo 2002-2013 nella regione Umbria. Sono stati identificati 358.934 utilizzatori con un'età mediana pari a 61 anni e un rapporto uomini/donne di 0,8. Nel periodo in studio sono state identificate 3.198 nuove diagnosi di discrasie ematiche di cui l'anemia aplastica e la purpura ne rappresentavano oltre il 70%. Si è osservato un aumento del rischio di discrasie ematiche associato all'uso di IPP, ma non sono emerse differenze tra le diverse sostanze. Ulteriori analisi di sensibilità sono ancora in corso.

- Uso dei farmaci e allattamento

Allo stato attuale, esiste un bisogno emergente d'informazioni affidabili, accessibili e individualizzate sull'uso dei farmaci durante il periodo dell'allattamento. L'inappropriatezza d'uso dei farmaci e di gestione dell'allattamento porta alla sospensione o interruzione ingiustificata dell'allattamento, a un trattamento farmacologico inadeguato, sub ottimale o alla rinuncia del trattamento da parte delle madri. Le principali attività sono:

- o sono stati pubblicati i risultati dello studio quali-quantitativo di Conoscenze, Atteggiamenti e Pratiche (CAP) sull'uso dei farmaci in allattamento, farmacovigilanza e fitosorveglianza. È prevista la realizzazione di uno studio multicentrico sullo stesso argomento, in collaborazione con altre Università.
- o è stato realizzato uno studio di follow-up sulle conoscenze, atteggiamenti e pratiche di un campione di partecipanti alla formazione a distanza ECM sulla protezione, promozione e sostegno dell'allattamento, incluso l'uso dei farmaci, farmacovigilanza e fitosorveglianza, che ha coinvolto oltre 26000 professionisti sanitari e gruppi di sostegno nelle comunità in tutto il Paese;
- o è in corso di pubblicazione lo studio descrittivomulticentrico sui contenuti informativi dei cartellini di dimissione neonatali;
- o sono stati pubblicati i risultati dello studio multicentrico sugli effetti delle pubblicità delle formule di proseguimento, realizzato in collaborazione con l'IRCCS Burlo Garofolo di Trieste (pubblicazione dei risultati su *Archives of Disease in Childhood*).

- Profilassi antibiotica in chirurgia elettiva pediatrica: promozione dell'appropriatezza d'uso - Studio Apache

Lo studio Apache è uno studio multicentrico, con una valutazione effettuata pre-post di un intervento per promuovere l'adesione alle raccomandazioni sulla profilassi antibiotica perioperatoria in chirurgia elettiva pediatrica. Partecipano allo studio: Ospedale dei Bambini di Brescia, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, Ospedale Santobono di Napoli. L'obiettivo primario dello studio è valutare l'impatto di un programma multidisciplinare e multiprofessionale per l'implementazione delle raccomandazioni delle Linee guida per la profilassi perioperatoria in chirurgia elettiva pediatrica. Durante il 2015 si è conclusa la raccolta dei dati nei tre centri partecipanti. È stato pubblicato un articolo sulla descrizione delle procedure pre intervento nella rivista *European Journal of Clinical Pharmacology*. È in corso di pubblicazione nella rivista *BMC Pediatrics* un articolo riguardante le conoscenze, atteggiamenti e pratiche degli operatori che hanno partecipato allo studio Apache. I risultati finali dello studio sono in fase di analisi e sono stati presentati nell'aprile 2015 a Londra al convegno internazionale *International Forum on Quality and Safety in Healthcare*. È stata presentata all'AIFA la relazione finale del progetto.

- Studio di coorte sul profilo beneficio-rischio della profilassi con anticoagulanti in chirurgia protesica dell'anca e del ginocchio. Studio ProChange

Rapporti ISTISAN 16/17

Lo Studio *ProChange* è uno studio di coorte multicentrico al quale partecipano il Policlinico Universitario Agostino Gemelli, la Casa di Cura San Feliciano, l'Ospedale Fatebenefratelli San Pietro, l'Ospedale San Camillo. Obiettivo dello studio è confrontare l'incidenza degli eventi clinici tromboembolici ed emorragici nei pazienti in profilassi con anticoagulanti sottoposti a chirurgia protesica di anca e di ginocchio, rispetto alla popolazione di pazienti inclusa nelle sperimentazioni cliniche, e paragonare il profilo beneficio-rischio degli anticoagulanti nuovi e tradizionali. Nel 2015 si è conclusa la raccolta dei dati e si sta procedendo all'analisi finale dei dati. Alcuni risultati sono stati presentati al Congresso Nazionale Siot e al convegno internazionale ISOP. In occasione del convegno "Appropriatezza prescrittiva, sicurezza e buon uso dei farmaci" dove sono stati presentati i risultati del progetto dei progetti di farmacovigilanza della Regione Lazio 2012-2015 è stata presentata la relazione finale del progetto.

- Sorveglianza post-marketing dei vaccini- Gruppo di lavoro Vaccino-sorveglianza
Condizione dell'analisi delle segnalazioni spontanee a vaccini, in collaborazione con l'AIFA, per la stesura del rapporto relativo all'anno 2014. Le analisi hanno riguardato 6.074 segnalazioni a vaccini registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza.
- Istruttoria per l'introduzione di nuove vaccinazioni o modifiche dell'offerta vaccinale rispetto a quanto previsto dal PNPV.

Il Ministero della Salute, su richiesta del Coordinamento Inter-regionale della Prevenzione, ha incaricato un gruppo di lavoro del CNESPS di condurre due istruttorie tecnico-scientifiche che fornissero ai decisori elementi condivisi per l'utilizzo dei vaccini anti-pneumococchi e del nuovo vaccino antimeningococco. I risultati del gruppo di lavoro sono stati pubblicati come Rapporti ISTISAN.

- La farmacovigilanza nella Regione Lazio
Sono proseguite tutte le attività, iniziate nel 2009, di supporto alla rete regionale di farmacovigilanza in collaborazione con la Commissione Regionale per la Farmacovigilanza. In particolare nel 2015 sono state condotte le seguenti attività: supporto alla Comunità di Pratica sia con incontri di formazione in presenza che con l'interazione tramite la piattaforma web costruita allo scopo; sviluppo di un modulo di formazione alla farmacovigilanza per le diverse figure professionali che operano in strutture di ricovero e cura e sua applicazione in diverse realtà ospedaliere della regione (Corso: La farmacovigilanza. Perché, quando, come segnalare le Reazioni Avverse da Farmaci, Rieti e Campus Biomedico); studio di conoscenza, atteggiamento e pratica su diversi target di professionisti della sanità; gestione e ottimizzazione dello spazio web di supporto alle attività di farmacovigilanza della Regione Lazio e del Gruppo di Lavoro per l'Analisi dei Segnali e la Sicurezza dei farmaci (GLASS); è stato inoltre prodotto il primo rapporto (Report sulle segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini della Regione Lazio) sull'andamento delle segnalazioni di sospette ADR nel periodo gennaio-settembre 2015.
- Reti di sorveglianza attiva degli eventi avversi
 - Sicurezza dei farmaci e vaccini in pediatria
Dal 1999 il CNESPS coordina lo studio multicentrico sulla sicurezza dei farmaci e vaccini in pediatria. Attualmente partecipano allo studio 11 centri clinici (ospedali pediatrici, o dipartimenti universitari di pediatria) di 8 Regioni italiane. Obiettivo dello studio è stimare il rischio di ospedalizzazione tramite Pronto Soccorso associato all'assunzione di farmaci e/o vaccini per alcune patologie acute. La stima del rischio di insorgenza di eventi associati all'uso di farmaci o vaccini viene effettuata utilizzando un modello di analisi caso-controllo. Nel corso del 2015 lo studio è stato

Rapporti ISTISAN 16/17

ripresentato come studio multi regionale nell'ambito dei progetti di FV attiva finanziati dall'AIFA. Le patologie di interesse sono state modificate e integrate, rispetto al protocollo precedente, per essere in grado di mettere in evidenza e stimare possibili segnali di rischio associati a nuovi farmaci e vaccini, con particolare attenzione alla somministrazione della vaccinazione antirotavirus.

- Sistema di sorveglianza delle sospette reazioni avverse a prodotti di origine naturale
Il Reparto coordina dal 2002 l'attività di monitoraggio della sicurezza dei prodotti di origine naturale, in collaborazione con il Ministero della Salute e l'AIFA. Il sistema di sorveglianza si basa sulla raccolta e valutazione di segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse insorte dopo l'assunzione/somministrazione di: integratori alimentari; preparazioni galeniche a base di piante officinali; altri preparati a base di piante officinali e altri preparati di origine naturale non vegetale (es. propoli, estratti di lumaca, ecc.); medicinali omeopatici. Le segnalazioni sono effettuate, tramite una scheda *ad hoc*, da chiunque osservi una sospetta reazione avversa associata con questi prodotti e inviate via fax al CNESPS. Eventuali esami tossicologici per la ricerca di eventuali contaminanti o di farmaci presenti nei prodotti e preparazioni galeniche o "casalinghe" sono predisposti dall'ISS, e affidati ai ricercatori del Dipartimento SPVSA o del Dipartimento del Farmaco. Un segnale emerso nel 2015 a cui è seguito un intervento regolatorio ha riguardato gli integratori alimentari a base di fluoro, per i quali erano pervenute numerose segnalazioni di reazioni avverse anche gravi in bambini e relazioni dei centri antiveleni di Pavia, Foggia e Milano, che riportavano in modo aggregato numerosi casi di ingestione accidentale e di sovradosaggio. Una relazione di sintesi di tutte le informazioni disponibili, condivisa con il comitato scientifico, è stata trasmessa al Ministero della Salute, che ha prontamente invitato le ditte interessate a prendere provvedimenti di minimizzazione del rischio. Le richieste sono state accolte da alcune ditte principalmente coinvolte che si sono impegnate a dotare le confezioni di chiusura a prova di bambino.
- Valutazione degli eventi dopo vaccinazione antinfluenzale in Italia, stagione 2015-2016 (SvevaPlus)
Nell'ambito del progetto "Studio efficacia e sicurezza del vaccino antinfluenzale in Italia, 2015-16" il Reparto ha condotto una sorveglianza attiva per valutare la reattogenicità dei diversi vaccini antinfluenzali in uso in Italia durante la campagna vaccinale 2015/16. Lo studio è stato condotto a partire dall'inizio della campagna vaccinale (ottobre 2015), nei servizi di vaccinazione delle ASL, negli ospedali e presso gli studi dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta di alcune Regioni italiane.
- Modelli assistenziali e qualità della cura per le persone con malattie croniche
Le malattie croniche possono essere, in larga parte prevenute, agendo sui fattori di rischio comuni, tabacco, alcol, alimentazione e attività fisica, e possono essere prevenuti i problemi, le complicanze, legati alle malattie croniche attraverso la promozione della salute, un'adeguata organizzazione delle cure e l'empowerment delle persone con malattie croniche.
 - *Joint Action CHRODIS - Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle - Coordinamento del WP7-Diabete*
Testimonianza dell'impegno europeo, anche in risposta agli obiettivi posti dalle Nazioni Unite, è l'avvio della JA-CHRODIS dedicata al contrasto delle malattie croniche e alla promozione dell'invecchiamento "in salute" nel corso della vita (www.chrodis.eu). La Joint Action è finanziata dalla EU nell'ambito dell'*Health Programme 2008-2013*. Il WP7, *Diabetes: a case study on strengthening health care*

Rapporti ISTISAN 16/17

for people with chronic diseases, coordinato dall'ISS, affronta tutti gli aspetti relativi a una patologia complessa come il diabete, dalla prevenzione al management, al miglioramento della cooperazione fra Stati per un'azione efficace di contrasto alla cronicità. Al WP7 partecipano 35 partner di 17 Nazioni.

- Registro diabete
Collaborazione all'Azione Centrale del Piano nazionale di prevenzione (ACP 1.2 - DM 4 agosto 2011) per l'elaborazione di una proposta di intesa su registri e sistemi di sorveglianza giustificata su criteri di rilevanza. I risultati del progetto (coordinato da AGENAS, ISS e Università di Torino) sono stati pubblicati come Rapporti ISTISAN.
- Altri progetti
 - Laboratorio dei Sistemi di Babele
Il gruppo di lavoro "Laboratorio dei sistemi di Babele" è nato con l'obiettivo di valutare le potenzialità derivanti dal processo d'integrazione di fonti di dati correnti, per progetti di sorveglianza sanitaria e studi epidemiologici. Le attività sono svolte in collaborazione con l'Università di Padova, l'Agenzia sanitaria dell'Emilia Romagna, l'Agenzia sanitaria della Toscana, l'ASL RMC. Nel 2015 è stato condotto il terzo corso nazionale sull'uso epidemiologico dei dati sanitari correnti organizzato dal Laboratorio di sanità pubblica e studi di popolazione dell'Università di Padova.
 - Disuguaglianze di salute (Progetto CCM 2012)
Si è concluso il progetto (coordinato da AGENAS) sul miglioramento della capacità del sistema di prevenzione italiano di monitorare le disuguaglianze di salute. L'unità operativa dell'ISS ha analizzato i dati raccolti dal sistema di sorveglianza PASSI in funzione del livello socio-economico degli intervistati; è stato, inoltre, analizzato il trend temporale delle differenze sociali nelle dimensioni della salute soggettiva e dei comportamenti.
 - Campagna nazionale di comunicazione del Ministero della Salute sull'allattamento
Su mandato del Ministero della Salute è stata organizzata l'edizione di Roma della Campagna nazionale di comunicazione sull'allattamento, conclusasi a Milano a Expo, nel mese di maggio 2015. Nell'ambito della attività di comunicazione esterna sui temi dell'allattamento, è stata supervisionata l'edizione di Medicina 33 andata in onda il 26 novembre 2015 su Rai 2.
 - Formazione a distanza sulla protezione, promozione e sostegno dell'allattamento
È stata attivata una FAD, commissionata dalla ULSS di Verona, destinata ai professionisti della Rete degli Ospedali e delle Comunità Amiche dei bambini.
 - Sistema di monitoraggio dell'allattamento
È stata fatta una ricognizione dei sistemi di raccolta dati esistenti per il monitoraggio della prevalenza dell'allattamento a livello regionale e nazionale. Obiettivo era la proposta al Ministero di un sistema di rilevazione nazionale, a supporto del Piano Nazionale di Prevenzione.
 - Progetto di avvio di una rete regionale per l'epidemiologia applicata e la salute di popolazione in Regione Calabria.
Si è concluso, in collaborazione con l'Unità di Formazione e Comunicazione del CNESPS il coordinamento didattico del Master in Epidemiologia Applicata e Salute di Popolazione in convenzione con l'Università degli Studi di Roma Tor Vergata e con la Regione Calabria. I risultati del progetto sono in corso di pubblicazione.
 - Progetto di rafforzamento della rete di supporto delle attività di monitoraggio e valutazione del PRP-Piano Regionale di Prevenzione in Regione Sicilia

Rapporti ISTISAN 16/17

Nell'ambito delle formazioni in salute pubblica gestite dal CNESPS, è iniziata la realizzazione del progetto di rafforzamento delle attività di prevenzione in Regione Sicilia. L'obiettivo è di garantire la disponibilità di un pool di operatori dell'area della sanità pubblica delle Aziende Sanitarie adeguatamente formati per coordinare e sostenere lo sviluppo il monitoraggio e la valutazione del nuovo Piano Regionale di Prevenzione. L'iniziativa si inserisce nell'ambito dei Progetti Obiettivi di Piano Sanitario Nazionale – Intesa Stato Regioni del 10.2.2014 – CSR 27. Il progetto include la realizzazione di un Master di II livello in “Promozione della Salute della Popolazione ed Epidemiologia Applicata alla Prevenzione – PROSPECT” della durata di 2 anni e sarà realizzato in collaborazione con il DASOE, CEFPAS e Università di Palermo.

- Valutazione dell'incidenza dell'intussuscezione in Italia

La vaccinazione contro il rotavirus è stata recentemente inserita nel Piano nazionale di prevenzione vaccinale, in precedenza tra le diverse Regioni vi è stata un'offerta molto eterogenea. Le dosi somministrate sono passate dalle circa 14mila del 2010 alle 44mila del 2012. Nel contempo sono state registrate alcune segnalazioni di intussuscezione a seguito della vaccinazione antirotavirus e quindi è emersa la necessità di stimare l'incidenza di base della patologia nella popolazione pediatrica italiana. Utilizzando i dati dei ricoveri ospedalieri è stato condotto uno studio retrospettivo con l'obiettivo di descrivere la gravità dell'intussuscezione, le ricorrenze, confrontare i tassi di incidenza per regione, fascia d'età e stagionalità, verificare le variazioni nel tempo e identificare possibili fattori di rischio. Nel periodo 2002-2012 il tasso incidenza totale è stato pari a 21 per 100.000 bambini con il valore più elevato al di sotto di un anno (39 per 100mila). L'incidenza annuale è rimasta sostanzialmente stabile passando da 24,2 per 100mila bambini nel 2002 a 21,2 nel 2012. Lo studio è attualmente in fase di pubblicazione.

Reparto Salute della donna e dell'età evolutiva

Il Reparto ha come obiettivo principale la produzione di evidenze scientifiche di supporto alle azioni di sanità pubblica riguardanti la salute della donna, dei bambini e degli adolescenti, sia a livello nazionale che internazionale. In questi anni il Reparto ha svolto attività su molti aspetti della salute materno-infantile, in particolare: percorso nascita, interruzione volontaria di gravidanza, contraccezione, infertilità, abortività spontanea, nati pretermine, prevenzione tumori femminili, procreazione medicalmente assistita, menopausa, mortalità materna, salute della popolazione immigrata, vaccinazioni, salute sessuale degli adolescenti e obesità infantile.

Competenze sviluppate

Le competenze sviluppate sono:

- Allestimento e gestione di sistemi di sorveglianza attiva.
- Realizzazione di indagini campionarie multicentriche e studi epidemiologici.
- Messa a punto, implementazione e valutazione di progetti operativi di promozione della salute.

Attività in corso

Le attività in corso sono:

- Coordinamento del progetto “Sorveglianza della mortalità materna” in 8 Regioni italiane.
- Coordinamento del progetto “Near miss ostetrici in Italia: l'emorragia grave del post partum” in collaborazione con 6 regioni italiane.
- Partecipazione all'*International Obstetric Survey System (INOSS)*.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Coordinamento del progetto “Analisi del consumo di farmaci in gravidanza e valutazione dell’appropriatezza prescrittiva nella Regione Lazio” in collaborazione con il Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale Lazio.
- Coordinamento del progetto “Sistema di Sorveglianza sugli otto determinanti di salute del bambino, dal concepimento ai 2 anni di vita, inclusi nel Programma GenitoriPiù”.
- Coordinamento del Sistema di sorveglianza “OKkio alla SALUTE” su sovrappeso e obesità nei bambini della scuola primaria e fattori di rischio associati.
- Coordinamento e gestione del Sistema di Sorveglianza epidemiologica dell’Interruzione Volontaria di Gravidanza (IVG) e partecipazione alla stesura della relazione parlamentare del Ministro della Salute sull’applicazione della legge 194/78.
- Partecipazione al progetto europeo WHO *European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI)*.
- Partecipazione al progetto della Comunità Europea (DGSANCO) *Promoting healthy eating and physical activity in local communities (HEPCOM)*.
- Partecipazione come WP leader alla Joint Action europea JANPA- *Joint action on Nutrition and Physical Activity* finanziata dalla Comunità Europea in collaborazione con l’Unità di Formazione e Comunicazione.
- Realizzazione di indagini campionarie relative a varie aspetti del percorso nascita.
- Collaborazione con il Reparto di Salute della Popolazione e suoi Determinanti nell’ambito del progetto CCM sugli incidenti domestici (fasc. 3M61)– Unità Operativa Sorveglianza delle esposizioni pericolose e delle intossicazioni rilevate dai centri antiveleni per la valutazione dell’impatto di interventi di prevenzione degli incidenti causati da detergenti in eco-dosi tramite l’analisi dell’andamento temporale di misure di occorrenza e le stime di rischio relativo prima e dopo l’implementazione di detti interventi.
- Partecipazione al Comitato Percorso Nascita Nazionale istituito con decreto del Ministro della Salute del 12 aprile 2011 al fine di garantire la sicurezza e l’implementazione di qualità del percorso nascita mediante l’attuazione completa dei contenuti dell’accordo sancito dalla Conferenza Unificata il 16 dicembre 2010.
- Partecipazione al Gruppo di Lavoro per la revisione del Decreto Ministeriale 10 settembre 1998 “Aggiornamento del decreto ministeriale 6 marzo 1995 concernente l’aggiornamento del decreto ministeriale 4 aprile 1984 recante i protocolli di accesso agli esami di laboratorio e di diagnostica strumentale per le donne in stato di gravidanza e a tutela della maternità”.
- Partecipazione al Gruppo di Lavoro EUROMediCAT - *European Pharmacovigilance concerning Safety of Medication Use in Pregnancy* istituito dal Ministero della Salute.
- Partecipazione al Gruppo di Lavoro istituito presso l’AGENAS per la produzione di linee guida sulla prevenzione delle complicanze in gravidanza.
- Attivazione di 2 corsi di Formazione a Distanza accreditati ECM per medici e ostetriche sulla emorragia del post partum e sui disordini ipertensivi della gravidanza per promuovere l’aggiornamento dei professionisti coinvolti nell’assistenza alla donna in gravidanza al fine di ridurre l’incidenza dei casi di mortalità e/o grave morbosità materna che, dagli studi condotti in Italia, risultano essere la prima e seconda causa per frequenza.
- Partecipazione al Tavolo Tecnico “Piena applicazione legge 194/78 (IVG)” istituito a luglio 2013 dal Ministero della Salute.
- Attività di focal point per le stime di mortalità materna su designazione della WHO.

Rapporti ISTISAN 16/17

Principali risultati e ricadute

Le attività, oltre ai risultati scientifici riportati nella letteratura nazionale e internazionale, hanno permesso di svolgere un ruolo significativo nella formulazione delle linee guida ministeriali per il miglioramento della salute materno-infantile e la riqualificazione dei consultori familiari, che hanno trovato una completa rappresentazione nel Progetto Obiettivo Materno Infantile (POMI) e in altri documenti ministeriali.

Inoltre l'attività di sorveglianza epidemiologica sull'IVG ha permesso dal 1980 di fornire le analisi del fenomeno al Ministero della Salute e collaborare con loro alla predisposizione delle bozze delle relazioni annuali che i Ministri della Salute hanno presentato al Parlamento. In particolare nel 2014 si è collaborato con il Ministero allo studio del fenomeno dell'obiezione di coscienza e si è effettuata una stima aggiornata dell'aborto clandestino.

Dal 2008 è stato implementato il sistema di sorveglianza OKKio alla SALUTE che ha fornito per la prima volta in Italia dati, misurati con le stesse procedure da personale addestrato e per tutte le regioni italiane, su sovrappeso, obesità, abitudini alimentari e attività motoria dei bambini delle scuole primarie e altre informazioni riguardanti la salute dei bambini. I dati della raccolta effettuata nel 2014 hanno evidenziato una progressiva diminuzione della prevalenza del sovrappeso e obesità dei bambini italiani, sebbene i valori rimangano tra i più alti in Europa (20,9% in sovrappeso e 9,8% obesi). Sono stati inoltre raccolti dati su stili di vita e comportamenti importanti per la salute dei bambini. Al suo interno sono state sviluppate attività di formazione e comunicazione. Attraverso questo sistema di sorveglianza l'Italia partecipa all'iniziativa COSI della Regione Europea della WHO.

Dal 2008 sono stati realizzati una serie di progetti multiregionali coordinati dall'ISS con gli obiettivi di raccogliere dati affidabili e di qualità sulla mortalità e grave morbosità materna, di validare la metodologia di un progetto pilota di sorveglianza della mortalità materna e di promuovere l'aggiornamento dei professionisti sanitari coinvolti nell'assistenza al percorso nascita. Questi progetti hanno permesso di rilevare una sottostima del 63% del rapporto di mortalità materna (11,8/100.000 nati vivi) rispetto al dato ISTAT (4,4/100.000) tra il 2000 e il 2006 in 5 regioni; validare l'efficacia del progetto pilota di sorveglianza attiva nel definire le cause dei decessi e le eventuali criticità assistenziali e organizzative con l'obiettivo di migliorare la pratica clinica e ridurre la mortalità e la grave morbosità materna evitabile; partecipare, con il nome di ItOSS, all'INOSS coordinato dal Regno Unito che, attraverso una collaborazione multinazionale di organizzazioni, conduce studi *population-based* su eventi morbosi gravi in gravidanza o al parto; raccogliere, attraverso uno studio prospettico *population based*, i casi incidenti di *near miss* da emorragia del post partum, placentazione anomala invasiva, rottura d'utero e isterectomia peri partum e offrire, gratuitamente, una formazione a distanza (FAD) sull'emorragia del post partum, accreditata ECM, a tutti i medici e ostetriche del Paese.

Il progetto "Analisi del consumo di farmaci in gravidanza e valutazione dell'appropriatezza prescrittiva nella Regione Lazio" ha adottato due metodologie distinte: uno studio trasversale di popolazione generale linkando il flusso dei certificati di assistenza al parto a quello delle prescrizioni farmaceutiche e un'indagine campionaria rivolta a campioni di donne che partoriscono in alcuni punti nascita della regione. Questo duplice approccio ha permesso di rilevare in maniera esaustiva i farmaci assunti dalle donne in gravidanza comprendendo anche quelli non soggetti a prescrizioni e non rimborsabili attraverso il sistema sanitario regionale. Tra il 2008 e il 2012 il numero mediano di prescrizioni per parto è risultato pari a 3 e la proporzione di parti con almeno una prescrizione in gravidanza pari al 75,5%. La percentuale di prescrizioni a rischio teratogeno pari al 4% e a rischio di inappropriatezza clinica pari al 15%.

Poiché le evidenze scientifiche disponibili documentano sempre più chiaramente come alcuni rilevanti problemi di salute del bambino e dell'adulto sono prevenibili mediante semplici

Rapporti ISTISAN 16/17

azioni realizzabili nel periodo perinatale e nei primi anni di vita, sia attraverso la riduzione dell'esposizione a fattori di rischio, che alla promozione di fattori protettivi, nel 2013 il Ministero della Salute/CCM ha promosso la sperimentazione di un sistema di sorveglianza dal concepimento ai 2 anni di vita del bambino coordinato da questo Reparto. Alla sperimentazione partecipano 6 regioni e la raccolta dei dati avviene nei centri vaccinali in occasione delle vaccinazioni. È prevista la raccolta dati su campione di circa 12.000 bambini sui seguenti indicatori: assunzione di acido folico, abitudine al fumo, consumo di bevande alcoliche, allattamento materno, posizione in culla, lettura al bambino e vaccinazioni.

In generale le attività del Reparto hanno favorito a livello regionale e locale la riorganizzazione dei servizi dell'area materno-infantile e la diffusione di interventi per la promozione di stili di vita salutari.

Altre attività di servizio riguardano:

- formazione sui principali metodi di epidemiologia e statistica (in particolare indagini campionarie, sistemi di sorveglianza);
- formazione su modelli di promozione della salute;
- formazione a distanza accreditata ECM sulla prevenzione e gestione dell'emorragia del post-partum rivolta a medici e ostetriche;
- formazione per i professionisti impegnati sui vari sistemi di sorveglianza coordinati dal Reparto;
- formulazione di pareri da esperti sulla salute della donna, dei bambini e degli adolescenti;
- produzione di software per attività di sorveglianza e di gestione di programmi di promozione della salute;
- produzione di materiale di comunicazione per la promozione della salute dei bambini e giovani (in collaborazione con l'Unità di comunicazione del CNESPS).

Reparto Salute della popolazione e suoi determinanti

Le attività del Reparto vengono di seguito raggruppate e descritte in quattro tematiche principali: alcol, indicatori di salute, invecchiamento, sorveglianza delle esposizioni pericolose e delle intossicazioni.

Alcol

Il Reparto sede dell'Osservatorio Nazionale Alcol (ONA) del CNESPS è dal 1998 il riferimento formale e ufficiale dell'ISS per la ricerca, la prevenzione, la comunicazione e la formazione in materia di alcol e problematiche alcol-correlate.

Organismo di riferimento nazionale per i Ministeri, la Presidenza del Consiglio e la Commissione europea, garantisce un continuo collegamento e confronto con le iniziative europee e internazionali. Designato dal 2001 *World Health Organization - Collaborating Centre* dalla WHO ha ruolo di focal point e finalità di interfaccia, promozione e di supporto alle attività nazionali e internazionali dedicate alla ricerca, formazione, valutazione, coordinamento e disseminazione per la riduzione dei rischi per la salute legati al consumo dannoso e rischioso di alcol. L'ONA produce e fornisce alla WHO le evidenze emergenti dalle attività scientifiche svolte e da quelle disponibili a livello nazionale sull'impatto e sui rischi connessi al consumo di alcol, sulle conseguenze sanitarie e sociali fornendo gli elementi utili per le politiche d'intervento nazionali, europee e internazionali, prendendo parte attiva nei processi di definizione delle strategie e dei piani d'azione di *public health* e di *health policy*, fornendo un *expertise* epidemiologico di assistenza e consulenza ai gruppi di lavoro definiti a livello internazionale, europeo e nazionale.

Rapporti ISTISAN 16/17

Le attività dell'ONA, in funzione della coincidenza con il piano di lavoro concordato tra WHO e Governo Italiano per il *Collaborating Centre*, sono oggetto di reporting periodico e valutazione formale richiesta annualmente dall'*Head Quarter* di Ginevra della WHO per il necessario accreditamento della struttura come Centro Collaboratore. Ogni quattro anni tutte le attività svolte vengono accreditate attraverso la valutazione da parte della WHO *Regional Screening Committee*, dalla WHO *Global Screening Committee* e dalla Direzione Generale dell'Ufficio Europeo di Copenaghen che esprimono il parere vincolante ai fini della certificazione internazionale che l'*Head Quarter* di Ginevra trasmette formalmente al Presidente dell'ISS, al Ministro della Salute e al Direttore del Centro. La collocazione, la direzione e il piano di lavoro quadriennale sono regolamentati da un accordo tra Governo Italiano e WHO. Il Direttore del Centro WHO è nominato direttamente dal Direttore Generale dall'*Head Quarter* di Ginevra a seguito di una certificazione internazionale comunicata al Presidente dell'ISS, al Direttore del Centro e al Ministro della Salute. Il piano di lavoro corrente del WHO CC (*terms of reference*) è concordato sino al 2017 anche se le attività nei *Working Group* e Comitati d'interesse dell'Ufficio Regionale Europeo di Copenaghen e dell'*Head Quarter* di Ginevra consentono di proiettare le attività sino al 2020, con valenza e ricadute immediate per le attività nazionali, seguendo le scadenze naturali dello *European Alcohol Action Plan* e della *Global Strategy on Alcohol*.

Il Ministero della Salute, tramite il Centro Collaboratore è attualmente e sarà impegnato in futuro nel supporto e nell'attivazione di attività formali di data collection e reporting annuale da parte del Ministero della Salute alla WHO (svolte dall'Osservatorio Nazionale Alcol) per lo *EU Status Report on Alcohol* e del *Global Status Report on alcohol* secondo un sistema di indicatori complessivi e di sintesi che il Centro Collaboratore WHO e l'Osservatorio Nazionale Alcol sono chiamati a predisporre anche per la WHO nel *Working Group* specifico attivato presso l'Ufficio WHO EURO di Copenaghen.

L'attuale piano di lavoro formale concordato tra Ministero, ISS e WHO come contributo della WHO CC (quadriennio 2013-2017), nell'ambito dell'area *Substance Abuse (including alcohol & drugs)*, comprende 5 mandati:

- Fornire consulenza e assistenza di esperti in programmi, attività di prevenzione, strategie e promozione della salute della WHO in Europa. Fornire collaborazione al fine di raggiungere gli obiettivi strategici del programma su alcol e droghe illecite della WHO (gli Stati membri hanno rafforzato i loro programmi nazionali per ridurre l'uso dannoso di alcol in linea con il Piano d'Azione Europeo 2012-2020 alcol e le strategie sulle droghe);
- Partecipare alle attività di ricerca della WHO, alla raccolta dei dati, al monitoraggio e all'attuazione dei progetti e collaborare allo *European Alcohol Information System*.
- Rafforzare le attività per l'identificazione precoce del consumo dannoso di alcol, le attività di formazione, raccomandazione, trattamento e strategie di intervento per ridurre il danno alcol-correlato nella popolazione generale.
- Collaborare all'implementazione del supporto tecnico agli Stati membri partecipando alle attività relative ad abuso di alcol e sostanze;
- Collaborare alla pianificazione e implementazione dei meeting annuali e delle conferenze della WHO.

L'ONA in collaborazione con il Ministero della Salute e ai sensi della Legge quadro 125/2001:

- promuove e realizza annualmente il convegno *Alcohol Prevention Day* che rappresenta un importante momento di confronto e discussione fra esperti nazionali, europei e internazionali e occasione per illustrare e aggiornare i dati e le azioni utili a prevenire l'uso dannoso e rischioso di alcol in Italia e nel mondo;

Rapporti ISTISAN 16/17

- tramite il Centro Servizi Documentazione Alcol (CSDA-ONA) realizza, aggiorna e diffonde su territorio nazionale materiali divulgativi (libretti, opuscoli, pieghevoli e poster) destinati alla popolazione generale e a target specifici quali bambini, giovani, donne e anziani. Il CSDA aggiorna il sito web (www.epicentro/alcol) e cura la casella dedicata alla tematica: alcol@iss.it;
- fornisce consulenza tecnico-scientifica al Ministero della Salute, alla Presidenza del Consiglio dei Ministri, alle Regioni e alle Aziende sanitarie locali e alle scuole e collabora con questi per realizzare campagne di informazione, sensibilizzazione e comunicazione volte a raggiungere i target più vulnerabili;
- fornisce annualmente al Ministro della Salute per il Parlamento il report epidemiologico comprensivo delle valutazioni di sanità e salute pubblica emergenti dalle analisi dei dati aggiornati ed elaborati sul consumo di alcol.

L'ONA ha contribuito, per mandato del Ministero della Salute, alla realizzazione e attivazione del Telefono verde alcol dell'ISS (800 63 2000) e, su mandato del Ministero della Salute e della Consulta nazionale alcol, ha svolto il ruolo di segreteria scientifica della prima Conferenza nazionale alcol (Roma, 20-21 ottobre 2008). L'ONA è stato richiesto dalla Presidenza del Consiglio quale organismo esperto nella Consulta nazionale tossicodipendenze (DPR 309/90, art. 132).

Il Ministero della Salute ha designato l'ONA:

- quale rappresentante unico governativo italiano nel *CNAPA Committee on National Alcohol Policies and Action* insediato nel 2007 in Commissione europea;
- quale rappresentante per lo *European Alcohol and Health Forum* della Commissione Europea;
- quale rappresentante per l'Italia nel *Working Group Alcohol and Health*, contribuendo a gestire le informazioni e i flussi richiesti a livello europeo del database nazionale con dettaglio regionale del sistema di monitoraggio epidemiologico basato sul SISMA, sistema di monitoraggio alcol, adottato per il reporting della relazione annuale del Ministro della Salute al Parlamento (Legge 125/2001);
- quale rappresentante unico italiano, a titolo di *Associated Partner* per la *Joint Action on Reducing Alcohol Related Harm* (JA RARHA) avviata nel 2014.

Il Ministero della Salute collabora dal 2001 attraverso il Centro Collaboratore WHO per la Ricerca e la Promozione della Salute su Alcol e Problematiche di Salute Alcolcorrelate (WHO CC – ITA 79) attivo in ISS all'attuazione delle azioni finalizzate alla definizione, monitoraggio e valutazione delle politiche europee e internazionali sull'alcol svolte dalla WHO in termini formalmente concordati.

L'ONA collabora ed è membro della *International Network on Brief Interventions for Alcohol & Other Drugs* (Inebria) per l'identificazione di strategie di diagnosi precoce e di intervento breve (IPIB) finalizzato alla riduzione del rischio e danno alcol-correlato e diffonde, tramite corsi di formazione nazionale destinati al personale sociosanitario, le specifiche procedure IPIB perché vengano integrate nelle attività professionali quotidiane (Prisma, Phepa, IpiB, Alice Rap, Bistairs, Rarha ecc.). L'ONA ha realizzato lo standard di formazione per l'identificazione precoce e l'intervento breve dei corsi svolti per il Dipartimento delle Politiche Antidroga della Presidenza del Consiglio e per la Scuola Superiore della Pubblica Amministrazione. L'ONA è l'organismo di nomina WHO e in ambito scientifico internazionale nei gruppi di lavoro formali presso l'*Head Quarter* di Ginevra e l'Ufficio Regionale di Copenaghen su alcol, droghe, dipendenze comportamentali come definito dal piano di lavoro concordato (http://apps.who.int/whocc/Detail.aspx?cc_ref=ITA-79&cc_code=ita).

A livello europeo, l'ONA svolge attività specifiche in qualità di membro dell'*Advisory Council* creato da EUFASD per la giornata mondiale di prevenzione della Sindrome

Rapporti ISTISAN 16/17

Fetoalcolica (<http://www.eufasd.org/awareness/tytd2015.html>), "Ambassador" di nomina internazionale <http://www.epicentro.iss.it/alcol/pdf/fasd2015.pdf>) del network *Too Young to Drink 2015*, partner della campagna – attraverso il gruppo congiunto ISS-SIA (Società Italiana di Alcologia) – e coresponsabile italiano dell'articolazione nazionale della campagna annuale che si svolge il 9 settembre con i patrocini da parte dell'ISS e del Ministero della Salute.

In ambito WHO l'ONA ha dal 2015 nomina formale quale membro del comitato editoriale del *Report on prevention on Fetal Alcohol Spectrum Disorders* prodotto dallo specifico comitato WHO. L'ONA è uno dei nove advisors esperti mondiali nominati formalmente in *Head Quarter WHO nel Technical Advisory Group on Alcohol and Drug Epidemiology* che si occupa in maniera costante e continua della riclassificazione dell'ICD 11 anche relativamente al Gambling e alle dipendenze comportamentali.

Monitoraggio e indicatori

Dal 2006 l'ONA è impegnata in attività di raccolta e analisi centralizzata di flussi informativi e dati relativi all'impatto del consumo dannoso e rischioso di alcol in Italia, in supporto all'implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute.

La costante valutazione dei sistemi di monitoraggio dei dati consente la definizione di standard nazionali e regionali che sono valutati e comparati con quelli europei e internazionali attraverso un core set di indicatori condivisi, idonei a monitorare i trend temporali di consumo e valutare adeguati interventi di prevenzione e politiche sanitarie.

I dati del monitoraggio confluiscono nel Piano Statistico Nazionale (PSN) con la statistica derivata ISS-34. Aggiornati ed elaborati vengono pubblicati come rapporto Istan e confluiscono in ottemperanza alla Legge 125/2001, nella Relazione annuale del Ministro della Salute al Parlamento.

Le iniziative e i protocolli di studio europeo e internazionale sono rivolte a:

- attività epidemiologiche, di prevenzione, di monitoraggio e di confronto fra indicatori nazionali, europei e internazionali (*WHO Alcohol Control Database*, *WHO Global Alcohol Survey and status report* ed *European Community Health Indicators for Monitoring - ECHIM*);
- aggiornamento periodico e continuo delle basi di dati informative nazionali previste dal Sistema Europeo Informativo sull'Alcol (Eias) WHO (*Alcohol Control Database*), favorendo lo sviluppo di attività di programmazione, ricerca e prevenzione ispirate alla necessità di ridurre il rischio alcol-correlato in Europa;
- verifica dei dati per i *Country Reports* nazionali nell'ambito del *Global Survey on Alcohol* della WHO di Ginevra per il quale il *WHO-Collaborating Centre* dell'Istituto ha collaborato nella fase pilota di sperimentazione e validazione internazionale;
- elaborazione periodica di contributi per i report epidemiologici della Commissione europea e della WHO. Tra questi il *Global Report* http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/.

Valutazione

Il Progetto "Strumenti flessibili basati sulla evidenza per la determinazione delle priorità sanitarie", finanziato all'ISS dal Ministero della Salute nell'ambito delle attività SIVeAS (Sistema nazionale di Verifica e controllo sull'Assistenza Sanitaria), ha elaborato un modello di valutazione, basato sull'esperienza condotta negli Stati Uniti dal *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) di Atlanta con cui il Reparto Salute della Popolazione del CNESPS ha collaborato per l'intera fase progettuale producendo una metodologia ampliata e dati originali aggiornati alla realtà italiana.

Rapporti ISTISAN 16/17

Indicatori europei per il monitoraggio dello stato di salute

La *JA for ECHIM (Joint Action for European Community Health Indicators and Monitoring)* finanziata dall'Ue nell'ambito del *Second Programme of Community Action in the Field of Health 2008-2013*, è stata creata per proseguire i lavori dei progetti ECHI (1998-2001), ECHI-2 (2002-2004) ed ECHIM (2005-2008) con l'obiettivo di rendere disponibile un sistema di indicatori di salute pertinenti e comparabili per il monitoraggio dello stato di salute dei cittadini europei. Il Reparto è il partner italiano, su mandato del Ministero della Salute, per la collaborazione formale europea prevista dalle attività della *Joint Action Echim*.

Il principale obiettivo raggiunto nel corso del progetto Echim è stata la creazione di una lista contenente 88 indicatori: la short-list ECHI e la creazione di un sito contenente tutta la documentazione tecnica relativa agli indicatori. I presupposti per l'applicazione di questi indicatori, la disponibilità e la comparabilità delle fonti esistenti sono stati valutati in oltre 30 Paesi europei attraverso la collaborazione di esperti provenienti dagli Stati membri e in collaborazione con la Commissione Europea, l'Eurostat, la WHO e l'OECD. L'ultima versione della short-list a cui l'ISS ha collaborato comprende oltre agli 88 indicatori, anche i fogli di documentazione per ogni indicatore, la definizione e l'origine dei dati che gli esperti Echim attualmente ritengono sia la migliore opzione disponibile. Un'applicazione interattiva per presentare le informazioni pertinenti e comparabili sulla salute a livello europeo denominato Heidi data tool è attualmente in fase di sviluppo da parte della DG-SANCO.

Invecchiamento e patologie cronico-degenerative

Il Reparto è impegnato in numerose attività di ricerca sull'invecchiamento e l'epidemiologia delle patologie cronico-degenerative età-correlate, con particolare riferimento a malattia di Alzheimer e demenze, deterioramento cognitivo, depressione, e studio dei relativi fattori di rischio.

Gran parte delle attività di ricerca condotte in questo ambito sono riconducibili alle coorti longitudinali ILSA (*Italian Longitudinal Study on Aging*) e IPREA (*Italian Project on the Epidemiology of Alzheimer's Disease*), di cui il Reparto ha la responsabilità scientifica e gestisce le banche dati.

ILSA e IPREA rappresentano le due maggiori coorti storiche longitudinali italiane mirate allo studio dell'invecchiamento e del deterioramento cognitivo. Entrambe le coorti sono basate su campioni randomizzati e stratificati di popolazione di età compresa tra i 65 e gli 84 anni (ILSA n. 5632; IPREA n. 4785), selezionati dalle liste anagrafiche dei centri italiani partecipanti (8 per l'ILSA e 12 per l'IPREA). Le informazioni scaturite dalle indagini longitudinali e il follow-up di mortalità totale e per causa, tutt'ora in corso per entrambe le coorti, sono alla base di una intensa attività di analisi e produzione scientifica.

Gli studi di coorte ILSA e IPREA sono ricompresi tra quelli censiti e acquisiti nel 2013 dall'*Action Group del Joint Programme on NeuroDegenerative Research (JPND)* quali risorsa di riferimento per la ricerca scientifica europea e internazionale sulle malattie neurodegenerative.

Nel corso degli anni il Reparto ha partecipato a numerosi progetti sull'invecchiamento, deficit cognitivo e le demenze contribuendo all'ERA-NET europeo tramite le attività dei progetti nazionali ed europei di settore : ULISSE, DESCRIPA, ERA-AGE, ERA-AGE2, FUTURAGE, VINTAGE.

Dal 2011 il Reparto è stato ufficialmente riconosciuto e certificato in qualità di nodo di eccellenza della rete internazionale di ricerca sull'invecchiamento *GARN-Global Ageing Research Network*, promossa dall'*International Association of Gerontology and Geriatrics*, sotto l'egida della WHO (IAGG-GARN ID n° 2011-321).

Rapporti ISTISAN 16/17

Sorveglianza delle esposizioni pericolose e delle intossicazioni

La progettualità dedicata alla sorveglianza delle esposizioni pericolose e delle intossicazioni è finalizzata a rendere disponibile una base informativa per la sistematica caratterizzazione delle esposizioni a farmaci e non farmaci esaminate dai Centri Antiveleni e, su questa base, l'individuazione di problematiche emergenti e la verifica di allerte, la conduzione di attività di sorveglianza e di indagini di approfondimento su problematiche specifiche, la pianificazione di interventi di prevenzione mirati basati sulle evidenze e la verifica a posteriori delle loro ricadute. La progettualità, nelle sue diverse articolazioni tematiche, contribuisce all'adempimento di vari compiti istituzionali richiesti dalla normativa italiana ed europea, con particolare riferimento alla sorveglianza post-marketing della sicurezza dei prodotti in commercio.

Attività di sorveglianza

Mantenimento del Sistema Informativo Nazionale per la Sorveglianza delle Esposizioni Pericolose (SIN-SEPI), implementato a partire dal 2006 in collaborazione con il Centro Antiveleni (CAV) di Milano, principale Centro di riferimento nazionale. Il SIN-SEPI, inserito nel Piano Statistico Nazionale, acquisisce su base annua informazioni dettagliate su circa 45.000 nuovi casi di esposizione umana gestite dai CAV, verifica la qualità dei dati raccolti secondo procedure standard concordate, effettua analisi descrittive presentate tramite rapporti annuali. Il data base del SIN-SEPI, che comprende attualmente informazioni riferiti a circa 625.000 casi di esposizione umana, viene utilizzato per le attività di sorveglianza, approfondimento e ricerca di seguito riportate:

- Sorveglianza Nazionale delle Intossicazioni Acute da Biocidi (SNIAB): revisione, classificazione e analisi dei casi di intossicazione da pesticidi-biocidi rilevati dal SIN-SEPI e da altre fonti informative. Attività svolta in riferimento al Regolamento (EU) 528/2012 e nell'ambito di un accordo tra Ministero della Salute e ISS.
- Sorveglianza Nazionale delle Intossicazioni Acute da Fitofarmaci (SNIAF): revisione, classificazione e analisi dei casi di intossicazione da fitosanitari rilevati dal SIN-SEPI e da altre fonti informative. Attività svolta in riferimento alla Direttiva 2009/128/CE, DL.vo 150 del 14 agosto 2012 e Decreto ministeriale del 22 gennaio 2014.
- Farmacovigilanza degli errori terapeutici e delle reazioni avverse esaminate dai CAV (FarViCAV Nazionale): revisione, classificazione e analisi descrittiva dei dati rilevati dai CAV di Milano, Bergamo, Pavia, Firenze, Napoli e Foggia. Attività svolta in riferimento alla Direttiva 2010/84/EU.
- Sorveglianza Nazionale delle Esposizioni Pericolose in Ambiente Domestico (SNEP-AD): revisione, classificazione e analisi dei casi esposti a prodotti di uso domestico rilevati dal SIN-SEPI. Attività svolta in riferimento alla Legge n. 493/1999 e alla Raccomandazione UE del 31 maggio 2007.
- Sorveglianza Nazionale delle intossicazioni da detergenti in eco-dosi (SNID-EcoDosi): controllo di qualità, classificazione e analisi dei dati sui casi esposti a detergenti in eco-dosi rilevati dal CAV di Milano. Problematica emergente a livello nazionale e internazionale.

Attività di ricerca

- Studio europeo per la messa a punto di un sistema di classificazione delle esposizioni a pesticidi condivisibile a livello europeo, a supporto delle attività di sorveglianza e documentazione degli incidenti da fitosanitari e biocidi rilevati dagli Stati membri, secondo quanto previsto dalla Direttiva 2009/128/CE e dal Regolamento (EU) 528/2012, rispettivamente. Attività svolta nell'ambito del progetto europeo *Multisectorial Preparedness and Health Security* (ASHTIII).

Rapporti ISTISAN 16/17

- Indagini per la valutazione di impatto di misure adottate per la prevenzione degli errori terapeutici da farmaci basate sulla casistica rilevata nell’ambito del progetto FarViCAV Nazionale, econdotte su richiesta di AIFA.
- Studio europeo per la valutazione di impatto delle misure adottate per la prevenzione degli incidenti causati da detergenti in eco-dosi tramite il Regolamento EU No 1297/2014. Attività svolta nell’ambito del progetto europeo *Study on hazardous detergents mixtures contained in soluble packaging for single use* (Tender no 406/PP/ENT/IMA/14/119429-LiquidTabs).

Reparto Salute mentale

Missione

Contribuire alla promozione e al miglioramento della salute mentale delle persone che soffrono di disturbi psichici, dei loro familiari e della popolazione mediante:

- ricerche scientifiche (studi eziologici, prognostici e di prevalenza);
- sperimentazione di interventi di prevenzione primaria e secondaria;
- valutazione dei servizi di salute mentale.

Competenze sviluppate

Le competenze sviluppate sono state le seguenti:

- Ricerca: applicazione di un approccio epidemiologico globale ai disturbi mentali comprendente:
 - studi eziologici, prognostici e di prevalenza;
 - studi epidemiologici genetici;
 - studi sui rapporti tra salute mentale e salute fisica;
 - sviluppo e validazione di strumenti di valutazione standardizzata in campo psichiatrico;
 - ricerca applicata nei servizi di salute mentale;
 - studi sull’efficacia di interventi psicosociali nelle aree della prevenzione e trattamento.
- Attività per il miglioramento di qualità dei servizi di salute mentale:
 - aggiornamento e formazione del personale nell’ambito di convegni e dei progetti;
 - trasferimento di componenti e attività di un sistema di qualità (strumenti di valutazione degli esiti, indicatori, registri orientati agli esiti);
 - diffusione di programmi di promozione della salute mentale e di screening dei disturbi mentali.

Attività di ricerca in corso e risultati

Le attività di ricerca sono:

- Studio su aspetti psicosociali dell’epilessia, per cui è attiva una specifica rete di collaborazione tra il Reparto e gli IRCCS di Neurologia e Psichiatria italiani. Tale studio si prefigge vari obiettivi, tra i quali: descrivere e caratterizzare i pazienti con epilessia afferenti agli IRCCS nei loro aspetti sia clinici epilettologici, sia di salute mentale, salute fisica, qualità della vita, e carico familiare; ottenere informazioni sui trattamenti prescritti ai pazienti in precedenza in centri di I e II livello, allo scopo di valutare l’appropriatezza delle prescrizioni e identificare aree critiche nella prescrizione che possano essere oggetto di interventi; acquisire informazioni sul fenomeno della farmacoresistenza totale o parziale e sui suoi correlati. Lo studio ha disegno trasversale e viene condotto presso i reparti di degenza, i Day Hospital e gli ambulatori dei sei IRCCS italiani di neurologia e

Rapporti ISTISAN 16/17

- psichiatria. Vengono inclusi nello studio i pazienti non istituzionalizzati con epilessia che afferiscano alle suddette strutture di ciascuno degli IRCCS. Il reclutamento, su base consecutiva, ha condotto all'arruolamento di quasi 1000 pazienti.
- Studi sui determinanti genetici e ambientali di aspetti di personalità e psicopatologia. In collaborazione con il Reparto di Epidemiologia genetica del CNESPS, sono stati condotti studi riguardanti:
 - le influenze genetica e ambientale sulla relazione tra il temperamento, il carattere e i tratti autistici negli adulti;
 - i bisogni informativi dei potenziali donatori di campioni biologici per la ricerca.
 - Studi sui determinanti della salute mentale nella popolazione generale. Nell'ambito della collaborazione con le attività di ricerca del sistema di sorveglianza PASSI sono stati pubblicati i risultati di uno studio sull'associazione dei sintomi depressivi con stili di vita non salutari (fumo, consumo eccessivo di alcol, sedentarietà). Questi risultati contribuiscono a rafforzare le evidenze sul tema, confermando queste associazioni nel contesto italiano e fornendo dati che suggeriscono che ogni anno molte migliaia di persone con sintomi di depressione hanno comportamenti che possono mettere a rischio anche la loro salute fisica. È stato inoltre condotto uno studio sulla qualità di vita dopo il terremoto de L'Aquila che contribuisce alla conoscenza dei meccanismi cognitivi ed emotivi sottostanti le reazioni di resilienza della popolazione generale in occasione di disastri ambientali naturali.
 - Sono state completate le complesse e sofisticate analisi relative allo studio SET-DEP (*Screening and Enhanced Treatment of DEpression in Primary care*), ed è stato preparato un manoscritto sottoposto poi per la pubblicazione.
 - Sono stati effettuati il controllo di qualità e le analisi statistiche relative allo studio FABIA (*FAMILY Burden in Infantile Autism*) sul carico familiare nell'autismo.
 - Nell'ambito delle attività del Reparto relative alla costruzione e validazione di strumenti per la valutazione della psicopatologia, dello stress, del funzionamento cognitivo e di aspetti della personalità correlati alla salute, sono stati condotti i lavori relativi alle validazioni e valutazioni delle proprietà psicometriche delle versioni italiane delle scale *Perceptual Aberration Scale* e *Magical Ideation Scale* per il riconoscimento precoce di disturbi psicotici, nonché di uno strumento per la misurazione standardizzata dell'esperienza soggettiva del clinico nel corso dell'incontro con il paziente psichiatrico.
 - È stata ultimata l'analisi dei dati finalizzata alla valutazione della qualità di vita (QoL) in soggetti sopravvissuti al cancro da almeno cinque anni rispetto alla popolazione generale.
 - Il Reparto ha inoltre collaborato con il Dipartimento BCN alla pianificazione di attività di ricerca sui disturbi dello spettro autistico e alla costituzione di una rete nazionale di collaborazione sul tema.

Diffusione di interventi psicosociali nelle aree della prevenzione e del trattamento e della promozione del benessere

- Progetto Prevenzione e intervento precoce per il rischio di depressione post partum (DPP). È stato svolto il convegno "Dalla ricerca alla pratica: Prevenzione e intervento precoce per il rischio di depressione post partum", di conclusione dei lavori del progetto. Il convegno che si è tenuto a Roma, presso l'ISS, è stata un'occasione per recepire i contributi di diversi esperti e operatori del settore e riflettere sull'opportunità e importanza di attivare programmi di prevenzione e trattamento precoce della depressione post partum (DPP) nella routine dei servizi, che vedano il coinvolgimento di più figure professionali nell'ottica di una integrazione multidisciplinare. Si è collaborato poi alle iniziative locali intraprese, successivamente al suddetto convegno, da alcune aziende

Rapporti ISTISAN 16/17

sanitarie del territorio nazionale, finalizzate all'implementazione dell'intervento e alla formazione degli operatori sotto il coordinamento e/o collaborazione dell'ISS.

- Sono stati pubblicati i risultati di uno studio in cui è stata valutata l'efficacia sperimentale di un programma di prevenzione e promozione della salute mentale nei giovani: il primo programma d'intervento nelle scuole italiane basato su un manuale strutturato, da utilizzare durante l'orario scolastico. I risultati hanno evidenziato un miglioramento significativo dell'autoefficacia sulla regolazione emotiva, del benessere psicologico e della soddisfazione di vita degli studenti che hanno svolto il programma rispetto ad un gruppo di controllo che non l'ha svolto. Il manuale, dal titolo *Promozione del benessere psicologico e dell'intelligenza emotiva a scuola*, è stato pubblicato nella serie *Dispense per la scuola dell'ISS*, per garantirne un'ampia diffusione. In collaborazione con alcune scuole e Dipartimenti di Salute Mentale, è stato condotto uno studio di efficacia nella pratica di un adattamento per le scuole medie inferiori del manuale e ne sono stati pubblicati i primi risultati. Sul tema della promozione della salute mentale nei giovani si è lavorato anche per la redazione di diverse proposte di progetti, sia a livello nazionale che internazionale. Ad esempio è stato presentato al Ministero della Salute un progetto per la prevenzione dei comportamenti antisociali nella scuola secondaria di primo grado.

Miglioramento di qualità dei servizi di salute mentale

- Progetto “Valutazione dei pazienti ricoverati negli ospedali psichiatrici giudiziari finalizzata a proposte di modifiche di assetti organizzativi e di processo”. Il progetto, avviato nel marzo 2012, e concluso il 26 febbraio 2015, ha avuto l'obiettivo principale di realizzare un registro psichiatrico web-based orientato clinicamente, in grado di fornire informazioni affidabili sulle caratteristiche cliniche e psicosociali e sui bisogni della popolazione ricoverata nei 6 OPG italiani (Castiglione delle Stiviere (MN), Reggio Emilia, Montelupo Fiorentino (FI), Aversa (CE), Napoli e Barcellona Pozzo di Gotto (ME) mediante l'impiego di strumenti standardizzati per la valutazione periodica della natura e gravità dei disturbi mentali in atto e del loro decorso. La disponibilità di queste informazioni ha fornito un contributo alla complessa pianificazione degli interventi da rivolgere ai pazienti delle Residenze per l'Esecuzione delle Misure di Sicurezza (REMS), nelle quali i pazienti verranno ospitati e presi in carico per l'intero percorso terapeutico e di reinserimento sociale, a seguito del superamento degli OPG.

Allo scopo di avere disponibili i risultati dello studio in concomitanza con la chiusura degli OPG, è stato organizzato un convegno finale il 18 febbraio 2015 presso l'ISS. Il convegno è stato un'occasione di riflessione e confronto tra gli operatori sanitari formati nell'ambito del progetto, all'uso di strumenti standardizzati per la diagnosi e la valutazione periodica dei pazienti ricoverati negli OPG. Il progetto, nelle sue fasi metodologiche e di valutazione diagnostica dei pazienti psichiatrici autori di reato è stato descritto in un Rapporto ISTISAN dal titolo “Valutazione diagnostica dei pazienti psichiatrici autori di reato: messa a punto di una metodologia standardizzata e riproducibile”.

Ufficio di Statistica

L'Ufficio di Statistica dell'ISS (d'ora in poi denotato come UdS) cura tutti gli adempimenti, previsti per Legge, di interazione tra ISS e SISTAN (Sistema Statistico Nazionale), di cui l'Istituto fa parte. Le attività connesse con tali adempimenti sono descritte nella sezione “Attività in corso con i principali risultati/ricadute”.

Rapporti ISTISAN 16/17

Gestione attività

Le attività dell'UdS consistono nel contribuire alla conoscenza dello stato di salute delle popolazioni, in primo luogo attraverso l'analisi statistico epidemiologica di dati demografici e sanitari provenienti da flussi correnti: mortalità, popolazioni e SDO. Tali attività possono essere sommarizzate come segue:

- Banche dati riguardanti flussi correnti (mortalità e SDO)
L'UdS riceve annualmente, in virtù di due convenzioni stipulate dall'ISS (rispettivamente con l'ISTAT e il Ministero della Salute) dei dati aggiornati di mortalità, popolazione e SDO, di cui il responsabile per l'ISS è il direttore dell'UdS.
Aggiornamento della Banca dati sulla mortalità per causa in Italia, avvalendosi dei dati di popolazione e di mortalità più recenti messi a disposizione dall'ISTAT; studi descrittivi che danno luogo a report e altre pubblicazioni sulla mortalità generale e specifica, ai vari livelli territoriali.
Aggiornamento della Banca dati SDO, avvalendosi dei dati sulle dimissioni ospedaliere più recenti disponibili, forniti dal Ministero della Salute e sui dati di popolazione rilasciati dall'ISTAT; studi sull'occorrenza (incidenza, prevalenza) di patologie basate sulle schede di dimissione ospedaliera.
Allineamento dei dati comunali di popolazione, forniti dall'ISTAT, con quelli di mortalità e ospedalizzazione, per tener conto della dinamica dei comuni italiani, che nel tempo si modificano; stima delle popolazioni.
- Epidemiologia ambientale
Descrizione del profilo di salute dei residenti in aree a forte pressione ambientale utilizzando flussi correnti, disponibili centralmente; studi su patologie correlate a particolari esposizioni ambientali (quali le patologie asbesto-correlate); studi basati su dati raccolti da strutture che operano localmente, quali osservatori epidemiologici regionali, comunali o di particolari territori; studi riguardanti l'impatto ambientale in particolare sulla salute dei bambini (SENTIERI Kids); collaborazione con il *WHO Collaborating Center for Environmental Health in contaminated sites*, istituito presso il Dipartimento AMPP dell'ISS e con il *WHO European Centre for Environment and Health (ECEH)*, Bonn.
- Epidemiologia dei tumori
In collaborazione con il Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche e Anatomopatologiche dell'Università "Sapienza" di Roma, studi su tumori rari basati su fonti correnti innovative.
In collaborazione con il Registro Mesoteliomi del Lazio studio su refertazione e diagnostica dei mesoteliomi.
Partecipazione alla *European Joint Action Rare Care* con la linea *Methodological contribution to the development of criteria to identify reference health facilities for the management of rare cancers patients*.
- Altri studi statistico-epidemiologici basati su dati correnti su argomenti di rilievo per la sanità pubblica
Studi di incidenza basati su fonti di dati correnti: stima dell'incidenza delle malattie rare attraverso l'analisi delle SDO; Studio dei ricoveri per nefropatia a Taranto e Statte, Stima dell'incidenza del Diabete Mellito di Tipo 1 tra i bambini di 0-4 anni. Studi epidemiologici sul fenomeno suicidario.
- Studi su procedure diagnostiche e terapeutiche
Progettazione e realizzazione del Registro Italiano ArthroProtesi (Anca, Ginocchio, Spalla); partecipazione a studi europei e nazionali per monitorare e valutare l'efficacia di procedure diagnostiche e terapeutiche.

Rapporti ISTISAN 16/17

- L'UdS è anche chiamato a dare risposte in tempi brevi a quesiti estemporanei riguardanti la mortalità e la morbilità, rivolti da soggetti istituzionali (es. Interrogazioni e Mozioni Parlamentari, risposte a question time, Audizioni di Ministri/Sottosegretari al Parlamento, richieste della Magistratura ecc.).

Competenze sviluppate

- Conoscenza delle caratteristiche normative e tecnico scientifiche attinenti al Sistema Statistico Nazionale e al Programma Statistico Nazionale. Approfondimenti sulla normativa relativa alla tutela dei dati personali nell'ambito del SISTAN.
- Esperienza specifica nell'analisi statistico-epidemiologica della mortalità (comprese le cause multiple di morte).
- Sviluppo di metodi per ottenere stime di occorrenza di patologie basate sull'utilizzo dei dati correnti (in particolare SDO) per patologie per le quali non esistano altre fonti informative a copertura nazionale (es. tumori rari; diabete mellito di tipo 1 nei bambini).
- Conduzione di studi epidemiologici descrittivi in aree con pressione ambientale, che si avvalgono della collaborazione di strutture sanitarie che operano sui territori.
- Esperienza specifica di progettazione e realizzazione di Registri Nazionali su temi rilevanti di Sanità Pubblica che si avvalgono di flussi correnti, integrati da informazioni *ad hoc*.
- Conduzione di progetti e network internazionali.
- Approfondimenti sulla normativa e le esperienze dei Paesi europei sulla tutela della privacy e aspetti etici nella conduzione di *Health Examination Survey*.

Attività in corso con i principali risultati/ricadute

- Attività in ambito SISTAN
Coordinamento delle attività legate alla partecipazione dell'ISS alle indagini annuali del Programma Statistico Nazionale (PSN) che raccolgono informazioni sulle varie istituzioni, quali: Rilevazione sulla ricerca e sviluppo nelle istituzioni pubbliche, coordinata dall'ISTAT; Rilevazione dei prezzi relativi a beni e servizi per le pubbliche amministrazioni, coordinata dal MEF; Rilevazione di Informazioni, Dati e Documenti necessari alla Classificazione di Unità Economiche nei settori istituzionali stabiliti dal Sistema Europeo dei Conti Nazionali e Regionali della Comunità, coordinata dall'ISTAT e molte altre.

Proposta, istruttoria e coordinamento dei contributi dell'ISS al PSN, il corpus della Statistica Ufficiale del nostro Paese (per ulteriori informazioni, vedere il sito www.sistan.it).

Partecipazione in rappresentanza dell'ISS a due "Circoli di Qualità" (organi costituiti dai responsabili degli uffici di Statistica degli Enti che fanno parte del SISTAN e operano nei vari settori): "Sanità, Salute e Assistenza" ed "Ambiente e Territorio", che vagliano tutti i lavori statistici proposti dai vari Enti SISTAN per entrare a far parte del PSN; una particolare attenzione è rivolta agli aspetti di tutela dei dati personali.

- Banche dati riguardanti flussi correnti (Mortalità e SDO)
 - Aggiornamento delle Banca Dati sulla Mortalità per Causa in Italia; in seguito al suddetto aggiornamento, viene prodotto annualmente un Rapporto ISTISAN sulla Mortalità in Italia http://www.iss.it/binary/publ/cont/15_2_web.pdf
 - Aggiornamento della Banca Dati SDO. Stime delle popolazioni a cui mortalità e ospedalizzazione si riferiscono; inoltre, poiché i Comuni italiani sono soggetti ad un processo dinamico (alcuni comuni o quartieri di essi vanno a confluire in un altro Comune, ovvero uno o più quartieri di un Comune ne vanno a costituire un altro)

Rapporti ISTISAN 16/17

- occorre ogni anno procedere ad un allineamento del dato comunale di mortalità e ospedalizzazione con quello di popolazione.
- Fornitura dei dati di mortalità e SDO ai soggetti interni all'ISS che secondo la normativa vigente hanno facoltà di ottenerli.
 - Analisi statistico-epidemiologiche rapide in risposta a quesiti estemporanei di Sanità Pubblica rivolti da soggetti istituzionali: Interrogazioni e Mozioni Parlamentari e risposte in question-time; richieste specifiche del Ministero della Salute.
- Salute e ambiente
- Elaborazione di profili di salute dei residenti in aree a forte pressione ambientale (Azione Centrale CCM, Convenzione con la Regione Basilicata, Gruppo di Lavoro Terra dei Fuochi).
 - L'UdS è parte attiva del Progetto SENTIERI che nasce con la finalità di valutare la mortalità nei SIN per poi estendersi all'ospedalizzazione e all'incidenza tumorale (in collaborazione con l'Associazione dei Registri Tumore-AIRTUM e per quanto riguarda il mesotelioma con il RENAM-Registro Nazionale Mesoteliomi). Le attività del progetto hanno dato luogo ad alcune monografie della rivista *Epidemiologia e Prevenzione*:
 - o SENTIERI - Valutazione della evidenza epidemiologica (2010)
http://www.epiprev.it/materiali/2010/EP5-6_2010_suppl3.pdf
 - o SENTIERI - Risultati (2011)
http://www.epiprev.it/sites/default/files/EP2011Sentieri2_lr_bis.pdf
 - o SENTIERI - Mortalità, incidenza oncologica e ricoveri ospedalieri (2014)
http://www.epiprev.it/materiali/2014/EP2/S1/EPv38i2S1_SENTIERIind.pdf
 - Collaborazione con la *WHO Collaborating Center for Environmental Health in contaminated sites*, istituito presso il Dipartimento AMPP dell'ISS e con la WHO-ECEH, Bonn.
 - Partecipazione alla COST (*European Cooperation in Science and Technology*) ACTION *Industrially Contaminated Sites and Health Network*, in particolare nell'ambito del Working Group *Environment and health data*.
 - Collaborazione internazionale insieme al Dipartimento AMPP, con istituzioni boliviane (*Ministerio de la Salud del Estado Plurinacional de Bolivia, Instituto Nacional de Salud Ocupacional* (INSO) sul tema della silicosi e dell'amianto.
 - Uno specifico filone di ricerca riguarda il sito di Biancavilla, caratterizzato dalla presenza di fluoro-edenite, una fibra asbestiforme presente nei suoli e in particolare nel materiale lapideo ampiamente utilizzato per decenni nell'edilizia locale. L'UdS ha contribuito con lo studio *Health impact of the exposure to fibres with fluoro-edenitic composition on the residents in Biancavilla (Sicily, Italy): mortality and hospitalization from current data* ad una monografia pubblicata nel 2014 sugli Annali dell'ISS: *Commentary. The fibres with fluoro-edenitic Composition in Biancavilla (Sicily, Italy): health impact and clues for environmental remediation*.
- Epidemiologia dei tumori
- In collaborazione con il Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche e Anatomopatologiche dell'Università "Sapienza" di Roma, studi su tumori rari basati su fonti correnti innovative, quali le cause multiple di morte e sull'incidenza di alcune neoplasie (quali il Linfoma di Hodgkin) a partire dalle ospedalizzazioni.
 - In collaborazione con il Registro Mesoteliomi del Lazio studio su refertazione e diagnostica dei mesoteliomi.
 - Partecipazione alla *European Joint Action Rare Care* con la linea *Methodological contribution to the development of criteria to identify reference health facilities for*

Rapporti ISTISAN 16/17

- the management of rare cancers patients*. Allo scopo di conoscere il volume di attività delle singole strutture ospedaliere relativamente ai cd. “Tumori Rari”, espresso in termini di pazienti ricoverati, e il grado di “attrattività” delle stesse rispetto a pazienti non residenti nelle regioni in cui operano le strutture stesse, si sta procedendo ad analizzare il database nazionale delle SDO relative al triennio 2012-2014 (il più recente disponibile). L’analisi verterà sulle persone ricoverate, di cui si descriverà il primo ricovero avvenuto nel triennio considerato. L’obiettivo è quello di definire dei criteri, fondati sui volumi di attività delle strutture e sul grado di “attrattività”, al fine di individuare i centri di “eccellenza” da inserire nella rete nazionale dei centri per lo studio e per la cura dei c.d. “Tumori Rari”.
- Studi statistico-epidemiologici basati su dati correnti su argomenti di rilievo per la Sanità Pubblica: studi di incidenza basati su fonti di dati correnti, in particolare le Schede di Dimissione Ospedaliera:
 - in collaborazione con il CNMR dell’ISS, messa a punto di una metodologia per stimare l’incidenza delle malattie rare attraverso l’analisi delle SDO e studi di confronto e validazione del database del registro malattie rare;
 - in collaborazione con il Dipartimento AMPP dell’ISS e la ASL di Taranto studio dei ricoveri per nefropatia a Taranto e Statte, analisi esplorativa della base dati SDO per la possibile estensione alle fasce di età maggiori di 4 anni dell’algoritmo utilizzato per le stime dell’incidenza del Diabete Mellito di Tipo 1 tra i bambini di 0-4 anni.
 - Studi sul fenomeno suicidario: proseguiti gli studi epidemiologici sul fenomeno suicidario condotti in collaborazione con NESMOS - UOC di Psichiatria, Centro per lo Studio e per la Prevenzione dei Disturbi dell’Umore e del Suicidio. In particolare, analizzate le variazioni spazio temporali del fenomeno anche in relazione al contesto sociale e all’attuale congiuntura economica; studio sugli effetti della presenza di alcune sostanze nelle acque di rubinetto sulla mortalità per suicidio nei comuni italiani, con particolare riferimento alla concentrazione di litio.
 - Studi su procedure diagnostiche e terapeutiche
 - RIAP (Registro Italiano Artroprotesi): Istituzione del RIAP (in attuazione della Legge 221/2012); raccolta dati su anca, ginocchio e spalla; implementazione di procedure per identificazione e caratterizzazione del dispositivo medico e valutazione dell’esito mediante misura della qualità della vita. Supporto all’organizzazione del registro delle protesi mammarie. Per ulteriori informazioni, vedere il sito <http://www.iss.it/riap/>
 - Partecipazione a studi europei per monitorare e valutare l’efficacia di procedure diagnostiche e terapeutiche: Progetto EUROTRACS (*EUROpean Treatment & Reduction of Acute Coronary Syndromes cost analysis*): coordinamento del WP2 (*dissemination*); partecipazione al *Clinical Investigation and Evaluation group* presso la Commissione Europea.
 - Diffusione delle informazioni statistico epidemiologiche
La diffusione delle info avviene tramite il sito web dell’UdS costantemente aggiornato sia con documenti e dati che riguardano sia le attività condotte, che dati salienti sulla salute elaborati a partire da fonti correnti, che informazioni sul Sistema Statistico Nazionale (<http://www.iss.it/statistica/>).
Il sito offre la possibilità di consultare la Banca dati della mortalità in Italia (link), che risulta essere la sezione più visitata dall’utenza interna ISS che esterna.
Nell’ambito di una Azione Centrale CCM, implementazione del sito www.profilosalute.it che consentirà alle strutture centrali (Ministero della Salute e ISS) e locali (ASL e Regioni) di monitorare attraverso opportuni indicatori la situazione socio-sanitaria nelle varie ASL.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Collaborazione all stesura della Relazione sullo Stato di Salute del Paese per argomenti di pertinenza dell'UdS (mortalità per causa, impatto delle malattie, suicidi, malattie osteoarticolari, comorbidità, stili di vita, SIN per la bonifica).

Centro operativo del Registro Nazionale Procreazione Medicalmente Assistita (RPMA)

Il Registro Nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di Procreazione medicalmente assistita, degli embrioni formati, e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime in ottemperanza al mandato della Legge 40/2004 (art. 11 e art. 15), svolge diverse attività:

- raccoglie in maniera centralizzata i dati relativi alle coppie che accedono alle tecniche di PMA per valutare l'efficacia la sicurezza e gli esiti delle tecniche medesime;
- censisce i centri di PMA presenti sul territorio nazionale raccogliendone dati identificativi, descrittivi, tecnici, strutturali e organizzativi
- censisce gli embrioni prodotti e crioconservati presenti nei centri di PMA;
- raccoglie i dati relativi alle autorizzazioni regionali sui requisiti tecnici organizzativi dei centri; e alle loro eventuali sospensioni o revoche da parte delle Regioni
- aggiorna e monitorizza il sito web del Registro situato all'interno del portale dell'ISS dove sono raccolti i dati in forma aggregata e dove vi è una pagina dedicata ai cittadini con contenuti specifici sulle tematiche riproduttive, sulle tecniche di PMA e sui principali eventi scientifici nazionali e internazionali che riguardano le tematiche in oggetto.
- esegue studi di follow-up a lungo termine sui nati da tali tecniche per valutarne lo stato di salute e il benessere;
- collabora costantemente con gli osservatori epidemiologici regionali per raccogliere e diffondere le informazioni per garantire la trasparenza e la pubblicità delle tecniche di procreazione medicalmente assistita e dei risultati conseguiti;
- fornisce pareri tecnici e risposte ad interrogazioni parlamentari inerenti la PMA; fornisce notizie alle Autorità preposte ai Controlli sulla documentazione di attività dei centri PMA per svolgere adeguatamente le azioni ispettive predisposte.
- si interfaccia e coordina con le società scientifiche raccogliendone le istanze, le informazioni, i suggerimenti, le proposte per poter implementare, migliorare e aggiornare le informazioni raccolte con il sistema di raccolta dati;
- promuove campagne di informazione per la prevenzione dell'infertilità e per la preservazione della fertilità e della salute riproduttiva in collaborazione con le società scientifiche, le Regioni e gli Istituti universitari, IRCCS e le AO;
- stila report e invia i dati italiani allo *European IVF Monitoring consortium*, EIM, che raccoglie i dati dei Registri di altri 36 Paesi europei; e tramite quest'ultimo all'*International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies*, ICMART ai fini dello scambio di dati anonimi anche aggregati, anche mediante l'utilizzo di strumenti elettronici;
- organizza incontri con esperti nazionali e internazionali per validare e eventualmente implementare i dati annualmente raccolti ed elaborati riguardanti le tecniche di PMA;
- redige e invia entro il 28/2/2014 la relazione annuale per il Ministro della Salute sull'attività delle strutture autorizzate, con particolare riferimento alla valutazione epidemiologica delle tecniche e degli interventi effettuati; che permette al Ministro della Salute di relazionare al Parlamento entro il 30 giugno di ciascun anno;

Rapporti ISTISAN 16/17

- nell'ambito delle azioni di promozione della fertilità e prevenzione della infertilità organizza e realizza corsi di formazione ECM per medici chirurghi, psicologi, biologi, ostetriche in collaborazione con le Regioni e Istituti universitari, IRCCS, aziende ospedaliere che offrono percorsi dedicati/integrati per la Preservazione della fertilità nei pazienti oncologici; con l'obiettivo della formazione di sistemi di rete per l'assistenza globale.

Rapporti ISTISAN 16/17

CENTRO NAZIONALE DELLE SOSTANZE CHIMICHE

Il Centro Nazionale Sostanze Chimiche (CSC) è il punto di riferimento del sistema nazionale per la valutazione dei pericoli e rischi connessi ai prodotti chimici, quali le “sostanze chimiche”, le miscele che le contengono, gli articoli e i materiali. Con le sue elevate e specifiche competenze rappresenta l'interfaccia italiana dell'Agenzia europea per le Sostanze chimiche (*European Chemicals Agency*, ECHA) per tutti gli aspetti connessi alla salute umana. In base alle disposizioni vigenti ha un preciso ruolo quale struttura di supporto tecnico-scientifico del Ministero della Salute, designato “Autorità competente REACH e CLP” e Autorità competente per i Biocidi e i prodotti correlati; sulla base di Accordi Stato-Regioni-PA, rappresenta il riferimento tecnico-scientifico delle Regioni e PA anche al fine di implementare e coordinare la rete dei laboratori di controllo per quanto riguarda il controllo dei prodotti chimici (DM 22/11/2007 compiti e funzioni e risorse finanziarie e Accordo CSR Stato-Regioni n. 181/2009 e Accordo CSR n. 88/2015). Nel 2015 è stato inoltre individuato quale Laboratorio nazionale di riferimento e struttura di coordinamento della rete dei laboratori.

Il Centro è stato appositamente istituito nel 2007 nell'ambito delle strutture dell'ISS sulla base dall'art. 5 bis della Legge del 6.4.2007, n. 46 con lo scopo di adempiere agli impegni nazionali e internazionali previsti dalla normativa europea, per l'identificazione dei pericoli, la stima dell'esposizione umana, la caratterizzazione e valutazione dei rischi per la salute umana correlati ai prodotti chimici sia ad uso industriale che diretti al consumatore e supportare le Autorità centrali e nazionali per l'attuazione dei Piani nazionali di controllo dei prodotti chimici.

Le attività sono finalizzate al raggiungimento degli obiettivi previsti dal quadro normativo europeo e nazionale che riguarda: 1) la registrazione, valutazione, autorizzazione e restrizione delle sostanze (Regolamento (CE) 1907/2006 (*Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*, REACH); 2) la classificazione di pericolo, etichettatura e imballaggio delle sostanze e miscele (Regolamento (CE) 1272/2008 (*Classification, Labelling and Packaging of chemical substances*, CLP)); 3) la valutazione delle sostanze e dei prodotti biocidi, dei presidi medico chirurgici e della classificazione dei fitosanitari; 4) il controllo dei rischi connessi ad incidenti rilevanti da sostanze pericolose; 5) l'esposizione agli agenti chimici; 6) la sicurezza generale dei prodotti per la tutela della salute del consumatore (DL.vo 206/2005 s.m.i. o Codice del Consumo) che ha introdotto un sistema di scambio rapido di informazioni per garantire un elevato livello di protezione della salute e sicurezza dei consumatori (RAPEX); 7) la sicurezza dei preparati e degli articoli, compresi quelli destinati a fasce di popolazione vulnerabili, il tessile, i prodotti cosmetici, i detersivi, i materiali per le costruzioni e trasporto, i prodotti per autodifesa e altri prodotti; l'accreditamento e la vigilanza del mercato per l'attuazione dei Piani di controllo.

Partecipa allo sviluppo di programmi di ricerca in collaborazione con l'ECHA e altri centri di eccellenza nazionali ed europei e collabora con le Regioni e PA per la predisposizione del Piano Nazionale di Controllo annuale nell'ambito del sistema di vigilanza. Con particolare riferimento al Regolamento CLP e ai Preparati pericolosi, il CSC svolge un ruolo chiave a livello nazionale per la classificazione di sostanze e miscele e per il supporto ai CAV per la gestione delle emergenze attraverso l'Archivio preparati pericolosi.

L'attività del CSC è finalizzata a garantire che i rischi derivanti dalla produzione e dall'uso di sostanze, di miscele pericolose e di articoli siano adeguatamente controllati e che le sostanze estremamente preoccupanti (SVHC) siano gradualmente sostituite da alternative idonee, che i test su animali siano ridotti al minimo e sostituiti con l'utilizzo di metodi alternativi, assicurando il buon funzionamento del mercato interno dell'Unione Europea. Le ricadute delle

Rapporti ISTISAN 16/17

valutazioni e delle proposte di misure di gestione dei rischi, dalle autorizzazioni alle restrizioni d'uso, interessano le imprese, i consumatori e le autorità nazionali ed europee.

Altre attività di particolare rilievo sono rappresentate dalla partecipazione dei suoi esperti ai diversi Comitati dell'ECHA, quali il *Risk Assessment Committee*, il *Member States Committee*, il FORUM per l'armonizzazione delle procedure di vigilanza e il Comitato CE delle Autorità competenti degli Stati membri (CARACAL), il *Biocides Product Committee* (BPC), i comitati OECD, in particolare, il *Cooperative Chemicals Assessment Meeting* (COCAM) e la *Task Force on Exposure Assessment* (TFEA) e a livello nazionale al Comitato tecnico di coordinamento REACH-CLP istituito in attuazione alla Legge 46/2007 e suoi gruppi di lavoro, alla Commissione consultiva permanente per la salute e sicurezza sul lavoro e Commissione per l'aggiornamento delle tabelle e degli elenchi delle malattie professionali.

Nel ruolo di interfaccia dell'ECHA, interviene in diversi processi quali, la formulazione di proposte di inserimento di sostanze prioritarie da candidare per il "Piano di azione a rotazione Comunitario (CoRAP)" gestito dall'ECHA al fine di valutare le sostanze e individuare le misure di gestione di rischi, il coordinamento delle attività per la selezione delle sostanze estremamente preoccupanti (SVHC: cancerogene, mutagene, tossiche per la riproduzione, interferenti endocrini, PBT e vPvB) da valutare a livello europeo e, su incarico specifico dell'Autorità competente REACH, gestisce le attività di valutazione delle sostanze assegnate all'Italia nell'ambito del CoRAP; le valutazioni riguardano l'identificazione dei pericoli per la salute umana e per i vari comparti ambientali, la caratterizzazione del rischio per l'uomo e per l'ambiente e, in collaborazione con ISPRA, la valutazione dell'esposizione ambientale mediante l'uso di modelli predittivi. Inoltre elabora pareri su sostanze prodotte o importate per scopi di ricerca e sviluppo e definisce le informazioni supplementari da richiedere alle imprese per le sostanze in fase di valutazione. Ha il compito di valutare i pericoli e i rischi relativamente ai prodotti/articoli pericolosi in commercio su richiesta degli Organi di vigilanza e dell'Autorità Competente ed è coinvolto nel coordinamento dell'esecuzione di indagini analitiche e controlli su prodotti chimici in commercio e su problematiche legate alle sostanze, preparati pericolosi e articoli anche nell'ambito del sistema RAPEX e della vigilanza.

Gestisce, in accordo con l'Autorità competente e con le Regioni e PA, il sistema informativo integrato per la gestione dei dati (sistema REACH-IT e la piattaforma RIPE) e garantisce lo scambio di informazioni con l'ECHA sulle sostanze prodotte o importate nel territorio nazionale anche per l'attività di vigilanza.

Altri compiti prevedono la formulazione di proposte al Comitato Tecnico di Coordinamento REACH-CLP, in merito a iniziative per l'informazione del consumatore sui rischi chimici, alle sostanze da candidare per le autorizzazioni (allegato XIV REACH) o per le procedure di restrizione (allegato XVII REACH) e alle proposte di classificazione armonizzata predisponendo i relativi fascicoli.

In attuazione agli Accordi Stato, Regioni e PA n. 181/2009 e n. 88/2015, è designato Laboratorio nazionale di riferimento per i prodotti chimici e fornisce supporto tecnico-scientifico alle strutture competenti per le attività di controllo e alla rete dei laboratori, predisponendo il Piano di controllo analitico annuale e i criteri per i campionamenti, le attività di prova e l'implementazione dei Sistemi di gestione per la qualità dei laboratori di controllo; partecipa alla rete per lo sviluppo e validazione di metodi alternativi ai test con animali da raccomandare ai centri di saggio per le attività di ricerca. Partecipa con propri esperti alle attività di informazione e formazione, anche per il corpo ispettivo centrale, in materia REACH e CLP, Biocidi-PMC-Fitosanitari, cosmetici, fornisce supporto tecnico-scientifico alle attività dell'Help Desk nazionale REACH (Ministero dello Sviluppo Economico) e gestisce le attività relative alla classificazione di pericolo delle sostanze secondo il sistema introdotto dal regolamento CLP, assicurando il funzionamento dell'Help Desk nazionale CLP anche per

Rapporti ISTISAN 16/17

supportare le imprese. Altri interventi del Centro riguardano le attività OECD sulle sostanze ad alto volume di produzione, le attività OECD e ONU sulla valutazione del pericolo e sulla classificazione armonizzata e l'etichettatura per le sostanze e le attività correlate alla Convenzioni internazionali sulle sostanze chimiche.

Il CSC ha inoltre il compito di gestire e aggiornare diversi archivi/sistemi informatici: 1) Inventario nazionale sostanze chimiche; 2) Archivio preparati pericolosi; 3) Banche dati delle sostanze chimiche; 4) Banca dati dei cancerogeni; 5) Banca dati dei sensibilizzanti; 6) sistema informatico "Conversione GHS".

In attuazione ad altre disposizioni nazionali ed europee e a Convenzioni stipulate con il Ministero della Salute, il Centro svolge attività di valutazione delle sostanze attive biocidi, dei prodotti biocidi, dei Presidi Medico Chirurgici (PMC) ed è inoltre coinvolto nella gestione tecnico-scientifica della fase di transizione dai PMC ai biocidi e nella valutazione delle sostanze attive antiparassitarie per gli aspetti di classificazione di pericolo, anche attraverso la partecipazione alla CCPF. Nell'ambito delle attività sopradescritte partecipa alle attività comunitarie e all'OECD sui biocidi e prodotti correlati.

Altre attività coinvolgono il CSC nelle verifiche ispettive BPL e negli audit in materia di sistemi di gestione per la qualità UNI CEI EN ISO/IEC 17025 su incarico dell'Organismo nazionale di accreditamento. Per le attività previste dal Regolamento REACH, al CSC sono assegnate annualmente le risorse di cui all'art. 5-bis della Legge 6 aprile 2007 n. 46, stabilite specificatamente dal DM del 22 novembre 2007.

Resoconto attività 2015

Attività di valutazione del rischio e supporto all'Autorità competente nazionale e all'ECHA

Nel 2015 il CSC ha continuato la sua attività di coordinamento nazionale per la valutazione delle sostanze e dei dossier di registrazione nell'ambito del Regolamento (CE) 1907/2006 concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH). In particolare ha coordinato la valutazione tecnico-scientifica delle *Draft Decision* dell'ECHA, la selezione e la predisposizione di dossier tecnico-scientifici per l'identificazione di sostanze estremamente preoccupanti (SVHC) e la gestione delle attività di valutazione nell'ambito del Piano d'azione a rotazione a livello comunitario (CoRAP). Per quanto riguarda le *Draft Decision* dell'ECHA sono stati valutati n. 44 progetti di decisione relativi ai controlli di conformità ECHA (Compliance Check) e n. 48 progetti di decisione relativi alle proposte di sperimentazione presentate dalle industrie (Testing Proposal).

In ambito CoRAP, nel 2015 è stata presentata e discussa al *Member State Committee Meeting* l'Octabenzene una delle tre sostanze assegnate all'Italia nel 2013. È stato trovato un accordo tra le parti interessate, seguendo una procedura scritta, per la discussione sulle altre due sostanze assegnate all'Italia nel 2013 (Diisodecyl azelate e Tert-butyl perbenzoate).

Le sostanze assegnate all'Italia nel 2014 (Benzene, mono-C10-13-alkyl derivs., distn. Residues; Trixylyl phosphate; Ethyl methacrylate) saranno discusse al *Member State Committee Meeting* di aprile e giugno 2016.

Infine per quanto riguarda le sostanze assegnate all'Italia nel 2015 (Hexafluoropropene, Di-tert-pentyl peroxide, Quaternary ammonium compounds, di-C16-18-alkyldimethyl, chlorides), sono state preparate le *Draft Decision* con le richieste degli esperti del CSC e sono state inviate all'ECHA per un *Consistency Screening*. Il CSC ha collaborato anche all'attività di *Manual Screening*, utilizzato per l'identificazione di sostanze di potenziale "preoccupazione" rilevanti nei vari processi in ambito REACH e CLP (CoRAP, controllo di conformità dei dossier di registrazione, identificazione delle sostanze come SVHC, ecc.). Tale attività, che l'ECHA

Rapporti ISTISAN 16/17

coordina e svolge in collaborazione con alcuni Stati membri, come l'Italia, ha portato alla selezione delle potenziali sostanze pericolose da includere nel CoRAP per il periodo 2016-2018.

Nell'ambito delle attività dei Comitati Tecnici dell'ECHA sulla valutazione del pericolo per la salute umana è stata assicurata la partecipazione alle riunioni del *Committee for Risk Assessment* (RAC) contribuendo ai lavori mediante la valutazione di proposte di classificazione armonizzata per le sostanze da inserire in allegato VI del Regolamento CLP (Classification, Labelling and Packaging) e delle proposte di restrizioni e autorizzazioni previste dal REACH.

Sono state concluse le valutazioni dei fascicoli presentati dall'Industria per proposta di riclassificazione relative a due sostanze (Acid Black e Berillio) e conseguentemente è stato presentato all'ECHA il Dossier "Allegato XV" per la riclassificazione della sostanza *Acid Black*. È stato sottoposto ad ECHA da parte dell'Italia il dossier "Allegato XV" relativo alla proposta di restrizione della sostanza N,N-Dimetilformamide per il quale sono in corso ulteriori valutazioni e integrazioni.

Nanomateriali

A livello europeo, il CSC è stato impegnato su aspetti chiave in materia di nanomateriali, in ambito REACH e CLP, attraverso la partecipazione al *Competent Authorities for REACH and CLP* (CARACAL), nello specifico sottogruppo *SubGroup on nanomaterials* (CASG Nano), coordinato dalla Commissione Europea e al *Working Group on Nanomaterials* dell'ECHA (ECHA_NMWG), e allo scopo di definire l'applicabilità degli attuali e proposti regimi regolatori e affrontare l'analisi del rischio dei nanomateriali, ha assicurato la partecipazione agli *Steering Groups* (SGs) *5/6 Risk Assessment and Regulatory Programmes* del *Working Party on Manufactured Nanomaterials* dell'OECD (OECD WPMN). Nell'ambito dei lavori dell'ONU *Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals* (ONU-GHS) *Sub-Committee*, è stato garantito il contributo al lavoro dell'*Informal Correspondence Group on nanomaterials* (ICG nano) per la valutazione dell'applicabilità del sistema di classificazione ed etichettature globalmente armonizzate ai nanomateriali.

Il CSC ha altresì supportato la partecipazione nazionale a tre progetti europei nel contesto regolatorio dei nanomateriali. Nell'ambito del progetto *NANoREG, A common European approach to the regulatory testing of nanomaterials* finanziato nell'ambito del VII Programma Quadro per la ricerca della Commissione Europea FP7, ha collaborato con altre unità dell'ISS e con il Ministero della Salute, in particolare per contribuire ad esplicitare gli interrogativi sugli aspetti regolatori e alle eventuali carenze relative ai nanomateriali e partecipare alle attività di disseminazione e comunicazione.

L'attività ha previsto la partecipazione attiva alle iniziative a livello di Autorità Competenti REACH e CLP degli Stati membri europei in merito al confronto sulle azioni regolatorie per la gestione dei nanomateriali e l'istituzione di banche dati nazionali per la garantire la tracciabilità dei nanomateriali immessi sul mercato. Il CSC ha inoltre condotto attività progettuale nei due progetti europei finanziati nell'ambito del programma *Horizon 2020-Work Programme 2014-2015* concernente la cooperazione per la valutazione del rischio dei nanomateriali, rispettivamente "H2020 ProSafe_Promoting the Implementation of Safe by Design" e "H2020 NANoREG II_Development and implementation of Grouping and Safe-by-Design approaches within regulatory frameworks".

Nell'ambito del Gruppo di Lavoro ISS "Nanomateriali e Salute" è stata condotta anche una intensa attività di programmazione progettuale che ha avuto esito positivo per il progetto «Ricerca e innovazione responsabile delle nanotecnologie: valutazione della sicurezza e adeguamento normativo a supporto dello sviluppo industriale e realizzazione di una piattaforma informativa sulle nanotecnologie finalizzata all'accesso e alla diffusione delle conoscenze» finanziato dalla Regione Lazio.

Rapporti ISTISAN 16/17

REACH-IT- RIPE

Nel corso del 2015 sono stati discussi e approfonditi i cambiamenti previsti per le attività degli utenti della piattaforma REACH IT. È stato presentato il nuovo portale per lo scambio della documentazione *Secure CIRCABC*, ed è stata ampliata la funzionalità sia del portale per la gestione dell'import-export (ePIC), sia del software per i dossier delle sostanze (*International Uniform Chemical Information Database -IUCLID6-*). Inoltre sono stati garantiti il supporto e la gestione dei cambiamenti tra gli utenti nazionali delle diverse amministrazioni ed è stato effettuato un *Security Audit* al *Security Officer* per la sede del Ministero della Salute e trasmesso all'ECHA.

Il gruppo di utenti delle amministrazioni, che utilizzano la piattaforma R4BP riguardante i biocidi, è stato supportato nella formazione e gestione per i cambiamenti intervenuti sul software da parte dell'Agenzia ECHA per migliorarne le funzionalità e il notevole aumento delle richieste delle aziende.

In ambito RIPE gli esperti hanno partecipato all'incontro formativo presso l'ECHA e sono stati organizzati due eventi nazionali per l'aggiornamento degli ispettori alla luce dell'allargamento delle informazioni e delle funzioni disponibili nel portale riservato all'attività ispettiva. In questa occasione sono stati icalificati nuovi ispettori individuati dalle Regioni. Durante tutto l'anno è stata svolta l'attività di supporto ai n.170 utenti per garantire il costante accesso alla piattaforma RIPE.

Helpdesk CLP

L'*Helpdesk Nazionale CLP* ha garantito l'assistenza tecnico-scientifica, in ottemperanza all'art. 44 del Regolamento (CE) 1272/2008 (CLP), fornendo informazioni sulle responsabilità e i rispettivi obblighi del Regolamento ai fabbricanti, agli importatori, ai distributori, agli utilizzatori a valle e a qualsiasi altro soggetto interessato, rispondendo a n. 230 quesiti durante l'anno 2015. L'attività è stata particolarmente intensa per l'entrata in vigore del regolamento per le miscele pericolose dal 1° giugno 2015, questa scadenza ha comportato l'obbligo di adeguamento di classificazione ed etichettature a numerosi prodotti immessi in commercio (es. i detersivi) e numerosi prodotti a specifico utilizzo professionale (es. le vernici).

I quesiti hanno riguardato numerose tematiche fra queste le più frequenti sono risultate: etichettatura miscela e sue deroghe, applicazione dei criteri di classificazione di miscela per specifici end point, etichettature ed esenzioni piccoli imballaggi, applicazione dell'art. 45, immissione in commercio e terzisti, identificatori di sostanze nelle Schede Di Sicurezza (SDS).

Il rappresentante italiano dell'*Helpdesk CLP* ha partecipato agli incontri programmati dell'*HelpNet Steering Group* ed è stata assicurata la partecipazione a tutte le attività della rete *HelpNet* organizzate dall'ECHA.

Attività per il semestre di Presidenza Italiana del Consiglio UE

In relazione al proseguo delle attività connesse al semestre di Presidenza Italiana del Consiglio dell'Unione Europea, il CSC ha fornito il proprio supporto tecnico-scientifico nell'ambito degli argomenti trattati dal Gruppo Ambiente Internazionale del Consiglio dell'Unione Europea (*Working Party on International Environment Issues – WPIEI Chemicals*) e nel quadro dei Programmi e delle Convenzioni internazionali in materia di sostanze chimiche. In particolare, tali attività hanno previsto la partecipazione alle riunioni del *WPIEI Chemicals*, la Tripla Conferenza delle Parti (COP) per le Convenzioni di Basilea, Rotterdam e Stoccolma e all'*International Conference on Chemicals Management (ICCM 4)* nell'ambito del programma ONU *Strategic Approach to International Chemical Managements (SAICM)* dove gli esperti del CSC hanno svolto un ruolo rilevante tra cui quello di vice-capo della delegazione italiana. Inoltre, il CSC partecipa al Gruppo di Lavoro per la ratifica della Convenzione di Minamata sul Mercurio, istituito presso il Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare.

Rapporti ISTISAN 16/17

Partecipazione a Comitati a livello nazionale, europeo e internazionale

Al fine di supportare l'Autorità Competente REACH e l'ECHA, ha partecipato ai lavori dei diversi comitati europei e internazionali:

- Comitato RAC (Risk Assessment Committee) presso ECHA;
- Comitato degli Stati membri dell'ECHA;
- Working Party on International Environment Issues – WPIEI Chemicals;
- Gruppo di lavoro SPC *sections of AVKs* (ECHA);
- Tripla Conferenza delle Parti (COP) per le Convenzioni di Basilea, Rotterdam e Stoccolma;
- *International Conference on Chemicals Management* (ICCM 4) nell'ambito del programma ONU *Strategic Approach to International Chemical Managements* (SAICM);
- *Enforceability of Restrictions* del FORUM dell'ECHA;
- Sottogruppo CARACAL: *Sub-Group on CLP Labelling and Packaging* (CASG-LP);
- Comitato Autorità Competenti del REACH e del CLP (CARACAL) e del BPR;
- Gruppi europei ECHA-Nanomaterial Working Group (NMWG) ed ECHA-Group of Assessment Already Registrant Nanomaterials (GAARN);
- *BT Expert Group* presso l'ECHA;
- Risk Management Expert Meeting;
- Comitato di valutazione del Concorso REACH-CLP II edizione (*Task Force* del Gruppo formazione e Informazione);
- Task Force on Hazard assessment - OECD;
- Task Force on Exposure assessment - OECD;
- Exchange Network on Exposure Scenarios – ECHA;
- Gruppo di lavoro per la ratifica della Convenzione di Minamata sul mercurio presso il Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare
- Task Force on Exposure Assessment riunione presso OECD Parigi;
- *Task Force on Biocides* riunione presso BFr Berlino;
- *PBT Expert Group* presso l'ECHA nell'ambito dei lavori relativi alla "Roadmap to 2020 per l'identificazione di SVHC";
- Risk Management Expert Meeting (RiME);
- Comitato tecnico di Coordinamento REACH (CTC);
- Gruppo di Lavoro "Sostegno alle imprese" del CTC;
- Gruppo di Lavoro supporto alle imprese per BPR;
- Tavolo di Lavoro "Dialogo con le imprese";
- Gruppo di Lavoro "Attività di valutazione e Supporto ai Comitati dell'ECHA" del CTC coordinato dal CSC;
- Commissioni istituite dal Ministero del Lavoro per l'individuazione di valori limite di esposizione professionale ad agenti chimici e stesura di linee guida e documenti per l'applicazione della valutazione del rischio negli ambienti di lavoro e ai lavori dell'Agenzia sicurezza e salute negli ambienti di lavoro; in questo ambito sono state recepite i valori limite di esposizione professionali per n. 19 sostanze pericolose presenti nelle attività lavorative. Sono state inoltre prodotti documenti per la corretta gestione dei rischi nel comparto degli articoli pirotecnici;
- Attività OECD sulle sostanze ad alto volume di produzione all'interno della task force per la valutazione del pericolo delle sostanze chimiche e al Comitato ONU per la definizione e l'aggiornamento del sistema globale armonizzato GHS (*Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals*);
- *Biocidal Products Committee* (Biocidal Products Regulation (EU) 528/2012) presso ECHA, 5 riunioni;

Rapporti ISTISAN 16/17

- *Working Groups of the Biocidal Products Committee (WG-BPC)*; riunioni presso ECHA: WGI2015 (virtuale), WGII2015 (durante il quale è stato discusso l'*assessment report* combinato di ATMAC/TMAC di cui l'Italia è *evaluating Competent Authority*); WGIII2015 (virtuale); WGIIV2015; WGV2015;
- *Biocides Coordination Group (CG)*: 6 riunioni (CG-09, CG-10, CG-11, CG-12, CG-13, CG-14);
- Gruppo di lavoro *Poison centres* presso COM, 2 riunione;
- Gruppo di lavoro *Alignment of DAR and CAR for C&L* presso ECHA, 1 riunione (cochairman);
- Commissione Consultiva Permanente per la Salute e la Sicurezza sul Lavoro Lavoro (Art. 6 DL.vo 81/08) e *Online Interactive Risk Assessment (OIRA)*;
- Commissione Ministeriale per l'aggiornamento delle Tabelle e degli elenchi delle Malattie Professionali;
- Attività OECD sulle sostanze ad alto volume di produzione all'interno della task force per la valutazione del pericolo delle sostanze chimiche e al Comitato ONU per la definizione e l'aggiornamento del sistema globale armonizzato GHS (*Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals*);
- Gruppo di lavoro incaricato di svolgere l'istruttoria per l'aggiornamento dell'Allegato I parte II alla parte quinta del DL.vo 3 aprile 2006, n. 152, relativo ai valori limite di emissione in atmosfera di inquinanti generati da impianti- Ministero dell'Ambiente (Direzione Generale per i Rifiuti e L'Inquinamento, Divisione IV-Inquinamento atmosferico, acustico ed elettromagnetico);
- Progetto europeo EHS per supportare l'industria e le piccole e medie imprese europee (PMI) nell'applicazione del Regolamento CLP.
- Coordinamento del Gruppo di lavoro dei laboratori di controllo, in attuazione all'Accordo CSR n.88/2015 per la predisposizione del Piano di controllo analitico 2015-2016.

Controlli e valutazioni del rischio e ai fini autorizzativi per il Ministero della Salute e altre organizzazioni nazionali

- Pareri su sostanze, prodotti e articoli

Su specifica richiesta del Ministero della Salute, dell'autorità giudiziaria e delle autorità competenti regionali, in relazione ad emergenze sul territorio nazionale, sono stati elaborati pareri relativi alla valutazione dei rischi associati all'esposizione a sostanze chimiche e all'uso di articoli destinati al consumatore, di sigarette elettroniche e miscele per ricarica, ceramica, vetri artistici, detersivi, filiera del tessile e del pellame, dispositivi di autodifesa a base di Capsicum, articoli per l'infanzia, preparati per tatuaggi, sostanze pericolose nei cosmetici, materiali di intaso nei campi in erba sintetica, fibre artificiali vetrose (FAV) in pannelli isolanti e discariche e pareri sulla conformità alle disposizioni dei Regolamenti REACH e CLP per un totale di n. 29.

Altre valutazioni e controlli analitici hanno riguardato la conformità della classificazione di pericolo delle sostanze chimiche e delle miscele secondo la Direttiva Sostanze Pericolose (DSD), il Regolamento CLP e anche nell'ambito del sistema di allerta rapido, *European Rapid Alert System for non-food consumer products (RAPEX)*, relativo ai prodotti chimici e agli articoli in commercio, che rientrano nel campo di applicazione del Codice del consumo (DL.vo 6 settembre 2005, n. 206) e a segnalazioni da parte dei NAS o dell'autorità giudiziaria. In particolare è stata affrontata la problematica relativa alla sigaretta elettronica, alla pericolosità dei liquidi di ricarica contenenti nicotina e alla conformità della classificazione ed etichettatura alle norme vigenti. A tale scopo è stata elaborata una linea guida sulla classificazione ed etichettatura per l'armonizzazione delle attività di controllo nell'ambito di un progetto CCM. Sono stati effettuati n. 7 pareri sulla

Rapporti ISTISAN 16/17

pericolosità nell'impiego di Preparati pericolosi a seguito di segnalazioni da parte del Ministero della Salute, NAS, Sistema di allerta RAPEX e Centri Anti Veleno (CAV).

È stata condotta la valutazione della qualità di schede di sicurezza in adempimento dell'art. 31 del REACH, su specifica richiesta del Ministero della Salute, dell'autorità giudiziaria e delle autorità competenti regionali, anche in relazione ad emergenze sul territorio nazionale.

Allo scopo di costituire un supporto per le aziende, il CSC ha approntato e mantiene aggiornata la Banca Dati di Modelli di Schede di Sicurezza di Sostanze Chimiche (BD_SDS) relative a sostanze presenti in commercio. La BD_SDS è stata finanziata dal Ministero della Salute mediante un accordo di collaborazione e rappresenta anche un valido strumento di lavoro per gli organi predisposti alle attività di vigilanza.

- Prodotti biocidi, fitosanitari e presidi medico chirurgici (PMC) - valutazioni a fini autorizzativi

La valutazione delle domande di autorizzazione dei prodotti biocidi e della documentazione ad esse relativa è finalizzata all'autorizzazione e all'immissione sul mercato dei prodotti biocidi e al riconoscimento reciproco delle autorizzazioni all'interno dell'Unione Europea. Nell'ambito di tale attività, sono stati valutati n. 1 Domanda di autorizzazione, n. 2 Formulazioni Quadro, n. 39 Mutui riconoscimenti (di cui 12 Mutui riconoscimenti semplici, 23 Mutui riconoscimenti in parallelo, 13 Mutui riconoscimenti in sequenza e 1 Mutuo riconoscimento di Formulazione Quadro), n. 3 Variazioni tecniche (modifiche minori), n. 4 Autorizzazioni Nazionali in procedura semplificata.

Nell'ambito del programma di revisione dei principi attivi biocidi, sono state presentate e discusse al *Biocidal Products Committee* (BPC) dell'ECHA le seguenti sostanze di cui l'Italia è *Evaluating Competent Authority* (eCA): DDAC (PT8), ADBAC/BKC (PT8), *Bardap26* (PT8) e *Triflumuron* (PT18). A supporto di tale attività sono stati presentati all'ECHA i *Combined Assessment Reports* di DDAC (PT8) e ADBAC/BKC (PT8); il *Draft Final CAR*, l'*Assessment Report* e la *Draft Opinion* di *Bardap26* (PT8); il *Draft Final CAR*, l'*Assessment Report* e la *Draft Opinion* di *Triflumuron* (PT18). A seguito di valutazione dei nuovi metodi d'analisi (per la determinazione del principio attivo, delle sue impurezze e dei solventi di processo) e dei risultati derivanti dall'analisi di cinque lotti rappresentativi di concentrato tecnico condotta per ciascuna fonte coperta dalla richiesta di approvazione, sono state derivate e/o riviste le specifiche di riferimento dei principi attivi DDAC, ADBAC/BKC e *Bardap26*. Inoltre, a supporto della discussione sul principio attivo DDAC (PT8) (con ricadute anche sulla valutazione dell'ADBAC/BKC - PT8) ai *Working Groups of the Biocidal Products Committee* (WGs-BPC), è stata presentata all'ECHA la *Combined List of EndPoints* del principio attivo. Sempre in ambito WGs-BPC, è stato presentato all'ECHA il *Combined CAR* del principio attivo ATMAC/TMAC (PT8). A seguito di questa discussione, l'eCA-IT ha elaborato una valutazione dei rischi connessa agli effetti locali sulla base dei criteri stabiliti dalla linea guida biocidi. Infine, a supporto della discussione sui principi attivi Ipoclorito di sodio, Ipoclorito di calcio e Cloro (PT1-2-3-4-5) ai *Working Groups of the Biocidal Products Committee* (WGs-BPC), sono state presentate all'ECHA le risposte ai commenti degli Stati membri e la valutazione dei rischi connessa agli effetti locali sulla base dei criteri stabiliti dalla linea guida biocidi.

Nel settore dei PMC, attività soggetta a tariffa ai sensi del Decreto del Presidente dell'ISS del 14 maggio 2010 e ss.mm.ii e della Disposizione Commissariale n.44 del 30/03/2015, sono stati prodotti n. 265 pareri a fini autorizzativi.

Nel settore dei Prodotti Fitosanitari le valutazioni hanno riguardato n. 98 prodotti con l'emissione dei pareri relativi alla classificazione ed etichettatura dei principi attivi ed è

Rapporti ISTISAN 16/17

stato redatto il *Report* di classificazione armonizzata (CLH) per la sostanza attiva erbicida halosulfuron-methyl (num. CAS. 100784-20-1), per la quale l'Italia è Stato membro relatore.

Nel settore dei coadiuvanti sono stati redatti circa n. 50 pareri per la classificazione.

Attività di valutazione ai fini autorizzativi di sostanze e prodotti biocidi.

Attività di valutazione ai fini autorizzativi di prodotti fitosanitari e dei coadiuvanti.

Elaborazione di una linea guida in materia di etichettatura dei prodotti fitosanitari.

Attività per le Regioni e PA - Coordinamento della rete dei laboratori di controllo e supporto alle Autorità centrale e regionali

Il CSC è stato individuato quale Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) REACH-CLP per il coordinamento della Rete dei laboratori di controllo, in base all'Accordo Stato-Regioni, Rep. Atti n.88 del 7 maggio 2015.

Il percorso è iniziato nel 2012 su incarico delle Regioni e del Gruppo Tecnico Interregionale (GTI) REACH-CLP-Prodotti chimici, ed ha visto il CSC impegnato nella implementazione della Rete nazionale dei laboratori per le attività di controllo in materia di prodotti chimici e nella stesura del documento approvato "Protocollo Tecnico nazionale (PTN) per la rete dei laboratori e le attività di campionamento e analisi di sostanze, miscele e articoli, riguardanti il controllo ufficiale".

Il PTN, predisposto dal CSC, con le Regioni e l'Autorità Competente Nazionale, costituisce il documento di riferimento per le attività di controllo della Rete Nazionale dei laboratori in quanto definisce i criteri tecnico-scientifici e le modalità operative per il campionamento e le analisi al fine di garantire una attuazione armonizzata dei Regolamenti REACH e CLP e i prodotti chimici.

Le attività svolte dal CSC nel corso del 2015 hanno rafforzato, sulla base del citato PTN, il coordinamento tecnico-scientifico dei laboratori della rete, attraverso la collaborazione con le Autorità nazionale e regionali che elaborano i Piani annuali di campionamento e mediante la definizione dei criteri per stabilire l'affidabilità dei metodi e la loro validazione e la qualità dei risultati analitici.

Il CSC è stato coinvolto nella fase identificativa delle sostanze in quanto tali o presenti in miscele o articoli, soprattutto quelle ritenute estremamente preoccupanti, che possono essere di interesse per l'identificazione dei settori e della tipologia di prodotti su cui orientare i controlli analitici e per la programmazione dei controlli stessi a livello nazionale, con specifico riguardo alla verifica della conformità alle restrizioni previste dall'Allegato XVII del REACH.

Nel corso del 2015, le attività tecnico-scientifiche a supporto della rete dei laboratori hanno pertanto previsto:

- l'identificazione delle sostanze di interesse per la programmazione dei controlli a livello nazionale definiti nel "Piano nazionale delle attività di controllo per l'attuazione dei Regolamenti REACH-CLP";
- la raccolta dei metodi di prova, potenzialmente applicabili al controllo delle sostanze selezionate nei prodotti/materiali/matrici che ricadono nel campo di applicazione dei regolamenti REACH e CLP, in collaborazione con i referenti dei laboratori della rete;
- la selezione e raccomandazione dei metodi di prova, in funzione della loro disponibilità (metodi di riferimento di cui all'allegato XVII del regolamento REACH, metodi normati, metodi pubblicati da organizzazioni tecniche, metodi sviluppati o adottati sulla base delle conoscenze scientifiche purché validati in conformità a protocolli scientifici riconosciuti a livello internazionale), per i controlli sui prodotti contenenti le sostanze considerate prioritarie;

Rapporti ISTISAN 16/17

- l’elaborazione della proposta del “Piano di Controllo Analitico REACH - CLP (PCA) 2016” predisposta con il Gruppo Tecnico Interregionale (GTI) REACH, d’intesa con l’Autorità Competente Nazionale REACH-CLP. La proposta indica:
 - le priorità di intervento ai fini del controllo delle Restrizioni dell’Allegato XVII del REACH e della conformità ai criteri del Regolamento (CE) 1272/2008 (CLP), sulla base delle richieste delle Autorità nazionale e regionale, per l’attuazione del Piano Nazionale di Controllo;
 - le miscele/prodotti/articoli da sottoporre a campionamento e le sostanze da ricercare;
 - le modalità tecnico-operative per l’esecuzione delle ricerche con particolare riferimento ai metodi di prova, alle tecniche analitiche e ad alcune caratteristiche di performance ai fini della verifica della conformità alle restrizioni REACH;
 - i laboratori ufficiali di controllo della rete e i Referenti della Rete dei laboratori.

A supporto delle attività dei laboratori della rete, il CSC ha predisposto una raccolta di metodi di prova “Raccolta metodi di prova per il Piano di controllo analitico REACH-CLP”, che riporta le informazioni su:

- metodi di riferimento di cui all’allegato XVII del REACH;
- metodi di prova (normati e non normati) potenzialmente applicabili per l’attuazione dei controlli previsti dal Piano di Controllo Analitico REACH – CLP.

In considerazione della limitata disponibilità di metodi analitici idonei al controllo di specifiche sostanze nelle matrici indicate nelle restrizioni REACH, presso il Laboratorio Nazionale di Riferimento sono state svolte e sono tuttora in corso attività sperimentali finalizzate allo sviluppo e alla validazione di metodi di prova in GC/MS, HPLC/Fiuo/DAD e LC-MS/MS per lo studio di specifiche sostanze nelle matrici che ricadono negli scopi del regolamento REACH, con particolare riferimento alle sostanze organiche e alle sostanze di interesse prioritario per le possibili ricadute sulla salute umana e l’ambiente (IPA) nei pneumatici e prodotti derivati (*end of waste*), composti organici volatili (benzene, toluene, cloroformio, triclorobenzene) nelle colle/adesivi, pitture e vernici spray, nicotina nei liquidi di ricarica per sigaretta elettronica. Le procedure di prova relative ai nuovi metodi di prova saranno trasferite ai Laboratori della rete al fine di garantire l’armonizzazione delle prestazioni analitiche.

Il CSC ha inoltre collaborato con l’Autorità competente nazionale per elaborazione della proposta di Piano nazionale delle attività di controllo – Anno 2016 integrata con informazioni in merito alle attività di campionamento e analisi con particolare riferimento alle analisi di prima istanza che prevedono o meno l’analisi di revisione e ha inoltre provveduto alla raccolta delle informazioni sui costi per analisi della Rete dei laboratori al fine di garantire una adeguata programmazione dei controlli a livello nazionale e la valutazione delle risorse necessarie per l’effettuazione dei controlli stessi.

Attività di ricerca

L’attività di ricerca nell’ambito di Convenzioni con altri enti di ricerca e con il Ministero della Salute, progetto CCM sono state focalizzate verso:

- studio dell’efficacia/efficienza diagnostica dei bioindicatori, valutate tramite confronto casi/controlli, differenze di genere e dell’efficacia/efficienza clinica dei bioindicatori per il monitoraggio dello stress ossidativo indotto da agenti chimici esogeni, in pazienti in trattamento;
- validazione di procedure diagnostiche rapide per la valutazione dello stress ossidativo e la comparazione delle nuove procedure con il metodo di riferimento HPLC-UV tramite determinazioni in fluidi biologici da campioni di controllo e pazienti alcolisti esposti a sostanze pericolose, la determinazione di sostanze volatili in gas cromatografia/spazio di testa (HS/GC) con particolare riguardo all’etanolo su prodotti commerciali non destinati ad uso alimentare per la valutazione del pericolo legato all’uso improprio del prodotto;

Rapporti ISTISAN 16/17

- sviluppo e la validazione di un metodo analitico per la determinazione degli IPA nei granuli di pneumatico in riferimento alle restrizioni REACH;
- studio di un metodo analitico per la misura degli IPA negli oli diluenti utilizzati nella fabbricazione dei pneumatici e battistrada per rigenerazione; in particolare lo studio parte da campioni di olio diluente e di pneumatico prodotto con lo stesso olio;
- sviluppo e l'implementazione di metodi validati e/o alternativi per la determinazione delle caratteristiche fisico-chimiche e della potenziale attività geno/tossicologica di nanomateriali fabbricati, importati e utilizzati in quanto tali o come componenti di articoli e miscele;
- sviluppo e la validazione di procedure analitiche in LC-MS/MS e GC-MS per la determinazione di nicotina nei preparati per sigarette elettroniche per la valutazione del rischio per la salute umana e per la ricerca di benzene e altri COV ai fini della valutazione del rischio correlato all'utilizzo della sigaretta elettronica;
- validazione di procedure per la determinazione del benzene tramite gas cromatografia/spazio di testa (HS/GC) nei preparati pericolosi, sia mediante GC-MS sia per confronto con tecnica HS-GC ai fini della valutazione del rischio per la salute umana;

Nell'ambito del Progetto CCM su "Aspetti peculiari del lavoro in agricoltura e ricadute sul processo di prevenzione e protezione: scenari di esposizione a prodotti fitosanitari nelle lavorazioni in serra e percezione del rischio per la salute e sicurezza in lavoratori agricoli stranieri" le attività sono state finalizzate a migliorare il processo del rischio nel settore agricoltura in relazione ad alcune criticità legate alle peculiarità degli scenari espositivi delle lavorazioni in serra nel sud Italia e alla percezione di rischio per i lavoratori stranieri; nell'ambito dell'obiettivo generale ISS con il CSC contribuirà alla definizione di una procedura di valutazione del rischio chimico in serra.

Nell'ambito del Progetto di Ricerca CCM 2014 - 2016 "Nuovi articoli e nuovi rischi per la salute: la sigaretta elettronica", sono state svolte le seguenti attività:

- monitoraggio su n. 71 liquidi di ricarica per sigaretta elettronica ai fini della determinazione di nicotina e sostanze correlate e BTEX, ed elaborazione dei risultati;
- organizzazione di un primo circuito inter-laboratorio tra le UU.OO. del progetto, al fine di confrontare le prestazioni dei metodi di prova per la ricerca di BTEX, IPA e metalli, ed elaborazione dei risultati;
- stesura dei *report* relativi al secondo e al terzo trimestre di attività del Progetto.

Nell'ambito del Progetto di Ricerca "Valutazione del rischio associato alla presenza di Idrocarburi Policiclici Aromatici (IPA) nei materiali di intaso dei campi di calcio in erba sintetica", sono state svolte le seguenti attività:

- messa a punto di procedure preparative di estrazione e purificazione di campioni di pneumatici da analizzare tramite GC-MS e HPLC-UV/DAD;
- stesura del *report* relativo alle attività del progetto.

Attività di formazione e informazione in ambito REACH e CLP

Gli esperti del CSC sono stati coinvolti in attività di informazione/formazione in diversi Master e Corsi di formazione organizzati da Università ed Enti Nazionali e aSL, quali la Scuola di specializzazione sul Rischio chimico dell'Università "Sapienza" di Roma, il corso *e-learning* rivolto ai "Tutor REACH/CLP" della Scuola Secondaria, oltre al corso di formazione del Gruppo ispettivo centrale per l'attività di controllo sui prodotti chimici organizzato dal Ministero della Salute e sulla Buona Pratica di Laboratorio per la certificazione dei centri di saggio. Gli esperti del CSC hanno partecipato al Corso di formazione nazionale REACH-CLP 2015, "Training for trainers ECHA 2014, per la vigilanza REACH sulla scheda di sicurezza estesa". Il CSC ha organizzato il V Convegno "Novità, aggiornamenti e scadenze in materia di biocidi", tenutosi presso l'ISS ad ottobre 2015.

Rapporti ISTISAN 16/17

Il CSC ha continuato a collaborare nell'ambito del Comitato di redazione del sito *web* istituzionale per il REACH (www.reach.gov.it).

Normative e linee guida

– Sicurezza e CLP

Il CSC ha continuato a svolgere consulenza per gli aggiornamenti al progresso tecnico del Regolamento CLP. Si sono conclusi i lavori relativi alle Fibre Artificiali Vetrose con la pubblicazione delle “Le Fibre Artificiali Vetrose (FAV): Linee guida per l'applicazione della normativa inerente ai rischi di esposizioni e le misure di prevenzione per la tutela della salute” di cui all'intesa n. 59/CSR del 25/3/2015. Per il Ministero della Salute, nell'ambito del Progetto CCM 2013, è stata approntata una linea guida sintetica sulla classificazione ed etichettatura delle sigarette elettroniche e sulla valutazione della qualità delle schede di sicurezza secondo il regolamento REACH su specifica richiesta del Ministero della Salute, dell'autorità giudiziaria e delle autorità competenti regionali, anche in relazione ad emergenze sul territorio nazionale.

– Biocidi e prodotti fitosanitari

Per quanto concerne gli aggiornamenti di normative ha partecipato alla redazione di Linee guida di coadiuvanti, di prodotti per piante ornamentali, etichettatura, a gruppi di lavoro inerenti la Sicurezza sul lavoro e fitofarmaci e alla revisione delle linee guida per OECD (per il settore: *Physical-chemical properties / Analytical Methods: Guidance Document for Storage Stability Testing – Guidance Used in Support of Pre-registration Data Requirements for Plant Protection and Biocidal Products*; per il settore *Identity / Physical-chemical properties: OECD Guidance For Characterising Hydrocarbon Solvents For Assessment Purposes*) e dei metodi EU (*Test Method A.25 Dissociation Constants in Water*). È stato prodotto un rapporto di classificazione armonizzata per la sostanza *halosulphuron-methyl*.

Attività di supporto tecnico-scientifico, informazione/formazione e audit nel settore dell'accreditamento

Nell'ambito della convenzione tra ISS e Organismo Nazionale di Accreditamento, il CSC ha svolto attività di informazione/formazione per i laboratori di prova accreditati che operano nel settore delle prove e nell'ambito della sicurezza dei prodotti e per gli ispettori dell'Ente, relativamente ai rischi emergenti e alle recenti disposizioni in materia di sicurezza nei laboratori di prova e alla norma ISO 17025. In particolare il CSC ha organizzato, congiuntamente con ACCREDIA, ad aprile del 2015, il seminario “Accreditamento dei laboratori di prova: criticità di alcune metodiche di prova in materia di sicurezza alimentare” ed ha organizzato, nel novembre 2015, congiuntamente con l'Associazione Laboratori Accreditati (ALA) e il patrocinio di ACCREDIA, il Convegno “Incertezza di misura associata al risultato e limiti di legge: sua espressione, significato e valore nei confronti del cliente e delle PA”. Sono state elaborate Linee guida per supportare i laboratori nell'applicazione dei requisiti della norma ISO 17025, con particolare riferimento alla scelta dei metodi di prova, validazione dei metodi, interpretazione del risultato di misura associato all'incertezza e ai criteri per valutare l'equivalenza dei metodi. Prosegue l'attività di *audit* per l'Organismo Nazionale di Accreditamento attraverso lo svolgimento di verifiche per accreditamenti e sorveglianze dei laboratori di prova UNI CEI EN ISO/IEC 17025 e la partecipazione all'attività di accreditamento nell'ambito del Comitato Settoriale di accreditamento e del Comitato per l'attività di accreditamento di ACCREDIA.

Buona pratica di laboratorio e verifiche ispettive REACH-CLP

Gli esperti del Centro hanno dato supporto all'unità di monitoraggio per la BPL istituita presso il Ministero della Salute (DL.vo 50 del 2/3/2007). Sono state svolte n. 13 verifiche ispettive di BPL presso i Centri di saggio certificati dal Ministero della Salute.

Rapporti ISTISAN 16/17

Banca dati Archivio Preparati Pericolosi (APP)

Nel 2015 il numero delle aziende registrate nell'APP è risultato essere pari a 4.269 con un servizio per 9 CAV, che fanno capo ad un totale di 66 utenti accreditati. Sono state validate n. 644 nuove ditte e fornite n. 821 risposte a quesiti inviati a mezzo mail. Notevole l'impegno per l'assistenza telefonica alle ditte. Assistenza attraverso le risposte ai quesiti di ASL, NAS, Ispettori Regionali, Ministero della Salute per un totale di 15 consulenze.

Dal 12/5/2015 l'APP è stato aggiornato con i campi inerenti la nuova classificazione prevista dal Regolamento (CE) 1272/2008, in vigore per le miscele dall'1/6/2015. Questa attività ha comportato la modifica delle regole inerenti il caricamento massivo dei dati, così come l'inserimento di alcuni campi in maniera obbligatoria non precedentemente previsti.

È stato aggiornato in data 9/4/2015 il tariffario dei servizi resi a pagamento dall'ISS con l'aggiunta fra l'altro al punto 14/8 del Servizio "Registrazione Archivio Preparati Pericolosi".

Per ciò che riguarda l'attività comunitaria, si è attivamente partecipato ai tavoli di lavoro relativi al *Feasibility study on interlinked databases, format and basic application to facilitate exchange of information between Poison Centres* attraverso la partecipazione al *Workshop*, tenutosi a Bruxelles presso la Commissione Europea.

Diversi i convegni ai quali i referenti dell'APP hanno partecipato in qualità di Relatori:

- Convegno indetto da ASSIC dal titolo "1 giugno 2015: in vigore i nuovi obblighi per le miscele";
- Workshop Federchimica sulle novità dell'Archivio;
- XIII Conferenza Nazionale Federchimica in materia di sicurezza dei prodotti;
- Convegno organizzato da Flashpoint *Safety day Symposium*;
- Tavolo di lavoro "Assistenza alle imprese" presso il Ministero dello Sviluppo Economico con una presentazione sui nuovi orientamenti europei in materia di Archivi preparati e relativa alla problematica del numero di telefono dei CAV da riportarsi sulla SDS.

Certificazione CE 0373 per dispositivi medici

Attività di supporto al Ministero della Salute e all'Organismo notificato dell'ISS ha comportato la valutazione di n. 46 fascicoli tecnici (2015) ai fini della certificazione/rinnovo di prodotti come dispositivi medici ai sensi della direttiva 93/42/CEE e ss.mm.ii e n. 45 verifiche ispettive per la certificazione/sorveglianza/rinnovo di dispositivi medici ai sensi della direttiva 93/42/CE e ss.mm.ii

Descrizione dei Reparti

Reparto Gestione dati, esposizione e caratterizzazione del rischio

Principali attività del Reparto:

- svolge attività di interfaccia con l'ECHA per la gestione dei dati per registrazioni, autorizzazioni e restrizioni;
- svolge attività di consulenza alle imprese per quanto riguarda il contenuto dei dossier di registrazione, l'individuazione del rappresentante unico, le esenzioni dall'obbligo di registrazione, la registrazione degli intermedi, le questioni procedurali, la condivisione dei dati, la pre-registrazione;
- partecipa alle attività di sviluppo e gestione del sistema REACH-IT;
- gestisce la fase di transizione dall'attuale procedura di Notifica per le nuove sostanze chimiche alla registrazione prevista da REACH;

Rapporti ISTISAN 16/17

- partecipa con propri esperti alle attività dei Comitati Tecnici dell'ECHA per gli aspetti di valutazione del rischio per la salute umana;
- partecipa alle attività nazionali di informazione e formazione;
- effettua la valutazione delle richieste di esenzione per Ricerca e Sviluppo;
- per le sostanze la cui valutazione è affidata all'Italia effettua la valutazione dell'esposizione umana, collaborando con APAT per la valutazione dell'esposizione umana attraverso l'ambiente;
- per le sostanze la cui valutazione è affidata all'Italia, collabora con APAT per la valutazione dell'esposizione ambientale;
- per le sostanze assegnate all'Italia effettua la caratterizzazione del rischio per l'uomo e per l'ambiente;
- crea e gestisce gli sviluppi di un sistema informativo con le Regioni;
- contribuisce a definire proposte per l'informazione del pubblico sui rischi chimici da sottoporre al Comitato di coordinamento;
- stabilisce, per gli aspetti di competenza, i rapporti diretti e operativi con l'ECHA;
- fornisce, per gli aspetti di competenza, supporto tecnico-scientifico alle attività di Help Desk nazionale;
- contribuisce alla definizione di proposte di restrizioni
- Attività correlate sono:
 - valutazione dell'esposizione umana e ambientale per le sostanze attive biocide;
 - caratterizzazione del rischio per le sostanze attive biocide;
 - partecipazione, per gli aspetti di competenza, alle attività legate alla Convenzione di Rotterdam;
 - partecipazione alle attività nazionali di vigilanza sulle sostanze e preparati pericolosi ai sensi del DM 27/1/2006.

Reparto Metodologie di valutazione e qualità dei laboratori

Le principali attività del Reparto sono:

- sviluppo di linee guida per supportare i processi di accreditamento dei laboratori di prova operanti in conformità alla normativa volontaria, ai principi della BPL per l'attuazione del Regolamento REACH in materia di sostanze chimiche;
- elaborazione di procedure, sviluppo di metodi di prova, linee guida in materia di sistemi di gestione per la qualità, approcci metodologici innovativi, validazione dei metodi, stima dell'incertezza di misura, riferibilità delle misure e controllo di qualità interno ed esterno;
- formazione in materia di sistemi di gestione per la qualità di laboratori operanti ai fini della salute umana, sicurezza alimentare, controllo delle sostanze chimiche secondo le norme e le disposizioni legislative vigenti.

Reparto Valutazione del pericolo di preparati e miscele

Le principali attività del Reparto sono:

- gestione delle problematiche relative ai preparati e le miscele nei confronti del regolamento REACH;
- valutazione della qualità delle schede di sicurezza di preparati e miscele nell'ambito delle informazioni da scambiare lungo la catena di approvvigionamento;
- consulenza sugli obblighi specifici e contribuisce alla valutazione dei rapporti sulla sicurezza chimica (CSR) elaborati dagli utilizzatori a valle;

Rapporti ISTISAN 16/17

- consulenza e valutazione critica sulle esenzioni dall'obbligo di registrazione per sostanze presenti in prodotti fitosanitari e biocidi;
- contributo per la definizione di proposte per l'informazione del pubblico sui rischi chimici da sottoporre al Comitato di coordinamento;
- stabilisce i rapporti diretti e operativi con l'ECHA per gli aspetti di competenza;
- partecipa alle attività dei Comitati tecnici dell'ECHA, in particolare per sostanze fitosanitarie e biocidi con propri esperti, per gli aspetti di competenza;
- partecipa alle attività nazionali di informazione e formazione;
- fornisce supporto tecnico-scientifico alle attività di Help Desk nazionale per gli aspetti di competenza;
- contribuisce alla definizione di proposte di restrizioni.

Attività correlate sono:

- gestione delle problematiche relative alla classificazione di pericolo dei preparati e delle miscele secondo il sistema attuale e secondo il nuovo sistema GHS;
- gestione delle attività e lo sviluppo dell'Archivio Preparati Pericolosi;
- partecipazione alle attività di valutazione delle sostanze attive e dei preparati biocidi;
- partecipazione alle attività di valutazione delle sostanze attive e dei preparati antiparassitari;
- partecipazione alle attività OECD sui biocidi;
- partecipazione alle attività nazionali di vigilanza sulle sostanze e preparati pericolosi ai sensi del DM 27/1/2006;
- partecipazione all'attività ispettiva prevista dalla Direttiva 93/42/CEE per i Dispositivi Medici per l'Organismo Notificato 0373;
- partecipazione all'attività ispettiva prevista dalla Direttiva 93/42/CEE per i Dispositivi Medici per l'Organismo Notificato 0373 alla valutazione dei fascicoli tecnici dei Dispositivi Medici.
- attività di segretariato tecnico-scientifico per i preparati biocidi;
- attività di valutazione nel campo dei prodotti fitosanitari, principalmente nel campo della classificazione di pericolo, e anche attraverso la partecipazione diretta alle attività della Commissione Consultiva Prodotti Fitosanitari.
- parere sulle richieste di autorizzazione dei preparati biocidi;
- parere sulle richieste di registrazione dei Presidi Medico Chirurgici insetticidi, insetto repellenti e disinfestanti, e gestisce per gli aspetti di competenza dell'Istituto la fase di transizione da PMC a biocidi, anche attraverso la partecipazione diretta alle attività della Commissione Consultiva biocidi e a diversi tavoli di lavoro sulla materia;
- pareri sulla pericolosità dei preparati destinati al commercio.

Reparto Valutazione del pericolo di sostanze chimiche

Principali attività del Reparto:

- partecipa alla formulazione delle proposte di inserimento delle sostanze prioritarie nel Piano di Azione a Rotazione;
- partecipa alle attività dei Comitati Tecnici dell'ECHA per gli aspetti di valutazione del pericolo per la salute umana con propri esperti;
- partecipa alle attività nazionali di informazione e formazione;
- partecipa ai lavori di commissioni istituite dal Ministero del Lavoro per la individuazione di valori limite di esposizione professionale ad agenti chimici e alla stesura di linee guida

Rapporti ISTISAN 16/17

- e documenti per l'applicazione della valutazione del rischio negli ambienti di lavoro con un proprio esperto;
- partecipa ai lavori del network della *European Agency for Safety and Health at Work* (EU-OSHA) con propri esperti;
 - partecipa alle attività OECD sulle sostanze ad alto volume di produzione;
 - effettua la valutazione del pericolo per la salute umana delle sostanze assegnate all'Italia;
 - effettua la valutazione del pericolo per l'ambiente delle sostanze assegnate all'Italia in collaborazione con APAT;
 - esamina la valutazione del pericolo per la salute umana effettuata dagli altri Stati membri;
 - esamina la valutazione del pericolo per l'ambiente effettuata dagli altri Stati membri.
 - definisce le informazioni supplementari riguardanti il pericolo per la salute umana da richiedere alle imprese per le sostanze oggetto di valutazione, per le sostanze affidate all'Italia;
 - definisce per le sostanze affidate all'Italia, le informazioni supplementari riguardanti il pericolo per l'ambiente da richiedere alle imprese per le sostanze oggetto di valutazione in collaborazione con APAT;
 - definisce le proposte di classificazione armonizzata per la salute umana.
 - contribuisce a definire proposte per l'informazione del pubblico sui rischi chimici da sottoporre al Comitato di coordinamento;
 - contribuisce alla definizione di proposte di restrizioni;
 - prepara i dossier Allegato VX per la classificazione armonizzata di sostanze nuove e per la revisione di sostanze già incluse nel regolamento CLP;
 - assicura il supporto tecnico-scientifico, per gli aspetti relativi alla valutazione del pericolo per la salute umana, ai rappresentanti nazionali nei vari comitati tecnici dell'ECHA.
 - stabilisce rapporti diretti e operativi con l'ECHA per gli aspetti di competenza;
 - gestisce i collegamenti alla piattaforma REACH IT dell'ECHA e alla piattaforma RIPE per consentire lo scambio dei documenti e delle informazioni con l'Agenzia Europea supportando il collegamento delle amministrazioni e delle regioni;
 - fornisce il supporto tecnico-scientifico alle attività di Help Desk CLP nazionale per gli aspetti di competenza e partecipa con propri esperti ai lavori del gruppo *Helpnet* - piattaforma ECHA degli helpdesk nazionali;
 - fornisce supporto tecnico-scientifico alle attività di controllo e vigilanza, alle attività di sviluppo dei laboratori di saggio e alle attività di ricerca finalizzate alla individuazione di metodi alternativi ai test che richiedono l'uso di animali vertebrati;
 - gestisce, per gli aspetti tecnico-scientifico la problematica delle sostanze pericolose contenute negli articoli;
 - effettua la valutazione della qualità delle schede di sicurezza sulle sostanze chimiche;
 - esplica attività sperimentale mirata allo studio dell'alcolismo, in particolare dello stress ossidativo negli alcolisti cronici e alla validazione di procedure diagnostiche rapide;
 - Attività correlate sono:
 - gestione le problematiche relative alla classificazione di pericolo delle sostanze chimiche secondo il sistema attuale e secondo il nuovo sistema GHS;
 - gestione le attività dell'Inventario Nazionale Sostanze chimiche;
 - gestione gli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca dati delle Sostanze Chimiche;
 - gestione gli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca dati Cancerogeni;
 - gestione gli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca dati Sensibilizzanti;
 - gestione gli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca dati Bonifiche;
 - gestione gli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca sulle Restrizioni;
 - valutazione del pericolo di prodotti/articoli pericolosi presenti sul mercato nazionale.

Rapporti ISTISAN 16/17

- partecipazione alle attività di valutazione delle sostanze attive biocide;
- partecipazione alle attività di valutazione delle sostanze attive antiparassitarie;
- partecipazione alle attività ispettive BPL;
- partecipazione alle attività nazionali di vigilanza sulle sostanze e preparati pericolosi ai sensi del DM 27/01/2006;
- coordinamento all'esecuzione di indagini analitiche e controlli su prodotti chimici venduti al dettaglio e su problematiche legate al sovradosaggio di sostanze chimiche.

Rapporti ISTISAN 16/17

CENTRO NAZIONALE PER LA RICERCA E LA VALUTAZIONE DEI PRODOTTI IMMUNOBIOLOGICI

Il Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione dei prodotti Immunobiologici (CRIVIB) è stato istituito dal CdA dell'ISS il 17 luglio 2007 per rendere autonome le attività istituzionali relative al settore dei farmaci (prodotti) immunobiologici. La missione principale del CRIVIB riguarda la valutazione e il controllo analitico dei farmaci immunobiologici, inclusi i farmaci biotecnologici, e la sorveglianza della loro qualità in ambito nazionale e internazionale; tali attività sono espletate sulla base di normative nazionali, e, per alcuni casi, su specifico mandato dell'AIFA o di altri organismi internazionali.

Il Centro esegue i controlli analitici per il *batch release* su ogni lotto destinato alla commercializzazione di farmaci biologici quali immunoglobuline, vaccini batterici e virali ed effettua inoltre il controllo analitico, relativo ai marcatori virologici, dei pool di plasma utilizzati per la produzione di emoderivati (incluso albumine, fattori della coagulazione, ecc.). Il Centro valuta anche le reazioni avverse e partecipa al controllo dei farmaci immunobiologici nell'ambito della sorveglianza post-marketing a livello nazionale ed europeo. Tale attività, ripartita tra i vari Reparti e unità, riguarda non solo i Prodotti per i quali viene effettuato dal CRIVIB il batch release ma anche altri Prodotti presenti sul mercato italiano ed europeo, quali vaccini virali per epatite A e B, anti-papilloma, anti-Rotavirus, anti-polio inattivato e altri vaccini batterici, rilasciati da altri Laboratori Ufficiali per il Controllo dei Medicinali (OMCL). Per svolgere le attività sopra descritte, il Centro opera nell'ambito di un Sistema di Gestione della Qualità, conforme alle Norme ISO 17025 per i laboratori di taratura e di prova ed è oggetto di ispezioni da parte di Autorità Europee (EDQM) e internazionali (WHO). Inoltre, gli esperti del CRIVIB partecipano alle attività di organismi nazionali e internazionali quali: Ministero della Salute, AIFA, CCM, EMA, EDQM (Farmacopea Europea, OMCL *Network*), WHO, CDC, ecc. Il Centro partecipa e/o gestisce studi nazionali e internazionali di standardizzazione di metodi, di reagenti e di preparazione di sostanze di riferimento, nonché test di proficiency e controlli di qualità esterni. Infine, il CRIVIB svolge attività di ricerca specifica e finalizzata al settore del controllo, valutazione e standardizzazione dei Farmaci Immunobiologici (quali sieri, vaccini, allergeni, immunoglobuline e anticorpi monoclonali, medicinali biotecnologici) con particolare attenzione allo sviluppo di tecniche per valutarne accuratamente la qualità.

Il Centro, infine, si occupa della sorveglianza di alcune malattie infettive, quali ad esempio la poliomielite e le paralisi flaccide acute e le gastroenteriti da Rotavirus.

Il CRIVIB coordina, per quanto concerne il personale dell'Istituto, su mandato dell'AIFA, lo svolgimento dell'attività ispettiva alle Officine Farmaceutiche produttrici di Farmaci e di Materie Prime (API) per il rispetto delle norme di Buona Pratica di Fabbricazione (GMP).

Il CRIVIB è organizzato in tre Reparti, una Unità Scientifica (suddivisa in tre Sezioni) alle dirette dipendenze del Direttore del Centro, e una Unità di Assicurazione di Qualità.

Più in dettaglio, il Reparto Prodotti biologici svolge attività atte a garantire la qualità e la sicurezza di prodotti quali le Immunoglobuline e le proteine e peptidi ricombinanti ad uso terapeutico. Il Reparto Prodotti biologici svolge attività di ricerca in collaborazione con il Centro Nazionale Sangue relativo alla qualità delle tecniche sierologiche e di amplificazione genomica per prodotti ad uso trasfusionale.

Il Reparto Vaccini batterici svolge la sua attività per garantire la qualità e la sicurezza dei Vaccini Batterici, utilizzati per la prevenzione delle patologie infettive. Per quanto riguarda il

Rapporti ISTISAN 16/17

Reparto Vaccini batterici è stato sviluppato un progetto relativo alla sorveglianza della difterite a livello internazionale.

Il Reparto Vaccini virali, infine, ha il compito di valutare la qualità e la sicurezza dei Vaccini anti-Polio sia vivi che inattivati, di effettuare la sorveglianza degli eventi avversi ai vaccini e di verificare l'efficacia delle vaccinazioni anche attraverso il monitoraggio dei casi di Paralisi Flaccida Acuta (PFA). Reparto Vaccini Virali ha svolto numerosi progetti di ricerca relativi alla attività sui Rotavirus, ed ha inoltre messo a punto metodi per la determinazione *in vitro* del contenuto di antigeni virali in preparazioni vaccinali quali vaccino antipapilloma e antipolio inattivato.

In riferimento all'Unità Scientifica, la Sezione Allergeni e Biotecnologici valuta i dossier di registrazione relativi a Estratti Allergenici e Allergeni ricombinanti, Anticorpi Monoclonali e altri Prodotti Biotecnologici e partecipa alla gestione della Banca dati delle Sostanze Chimiche Sensibilizzanti (BDS), in collaborazione con il Centro Nazionale Sostanze Chimiche. L'Unità per i Prodotti Biologici e Biotecnologici ha partecipato a progetti relativi a metodi di misura della presenza di Allergeni in vari ambienti *indoor* sotto l'egida del Ministero della Salute. La Sezione Vaccini Influenza esegue attività di controlli analitici di Vaccini anti-Influenzali sia stagionali che pandemici. La Sezione Vaccini Epatite, si occupa della valutazione dei Vaccini per l'Epatite A e B. Tutti i Reparti e le Unità menzionate svolgono anche qualificata attività di ricerca nell'ambito della loro missione. Parallelamente, l'Unità Vaccini Epatite ha ultimato la messa a punto di nuovi metodi per la determinazione della potenza del Vaccino per Epatite A. Infine, l'attività della Unità di Assicurazione della Qualità riguarda la definizione e il mantenimento del Sistema di Gestione della Qualità (SGQ) per tutta l'attività del CRIVIB secondo le indicazioni delle norme Internazionali UNI EN ISO 9000 e ISO IEC EN 17025 per i laboratori di taratura e di prova.

Resoconto attività 2015

Nel corso del 2015 il CRIVIB ha continuato a svolgere tutte le Attività di Controllo, Valutazione e Ricerca di competenza completando le attività di convalida metodi in corso ed estendendo a nuovi vaccini o prodotti biologici i controlli effettuati a vario titolo. I Controlli analitici dei Prodotti Immunobiologici e le Valutazioni dei dossier di registrazione dei farmaci biologici relative anche ai processi di inattivazione/rimozione virale, sono stati espletati nei limiti di tempo imposti dalle normative o richiesti dai committenti (AIFA, Ministero). Sono stati formulati circa 270 pareri richiesti dall'AIFA come attività di Valutazione di dossier di Prodotti Immunobiologici relativi a Procedure di Registrazione Nazionali, di Mutuo Riconoscimento e Centralizzate e di *Scientific Advice* e di *Voluntary Harmonized Procedures* sempre per la valutazione della parte di Qualità nell'ambito delle sperimentazioni cliniche. Rilevante è stata l'attività di valutazione sui medicinali omeopatici a seguito di presentazione del dossier di primo rinnovo per la parte relativa alla sicurezza virale e alla Non-Clinica. Sono stati, inoltre, espletati dal CRIVIB insieme agli Esperti del Dipartimento di EOMM pareri per importazione ed esportazione di sangue umano e dei suoi prodotti ai sensi dell'art. 5 del DM 12 aprile 2012. Sono stati effettuati Controlli su 880 lotti nell'ambito dei Servizi dell'ISS a Terzi (Ditte Produttrici) di Batch Release di Emoderivati, Plasma Pool e Vaccini Batterici e Virali. Sono state effettuate circa 50 analisi di laboratorio su Campioni prelevati dai NAS sul territorio nazionale su richiesta dell'AIFA, nell'ambito del Programma Annuale di Controllo (Sorveglianza Post-Marketing Nazionale) e altri controlli analitici per Farmacovigilanza. Sono state eseguite 143 Ispezioni su richiesta dell'AIFA nell'ambito dell'Accordo di Collaborazione AIFA-ISS. Nell'ambito dell'Attività di ricerca, sono stati effettuati, oltre a numerosi progetti

Rapporti ISTISAN 16/17

con l'EDQM di Valutazione di *Biological Study Program* per Emoderivati, Vaccini e Allergeni, alcuni studi volti a migliorare la sorveglianza di malattie infettive prevenibili con vaccinazioni, quali la difterite, la polio, le infezioni da Rotavirus, ecc. in cooperazione con il Ministero della Salute e l'WHO. Sono stati altresì organizzati programmi di Valutazione Esterna di Qualità (VEQ) per valutare la performance dei Laboratori di Medicina Trasfusionale. Ricercatori del Centro hanno continuato lo sviluppo di metodi per la valutazione della risposta immunitaria al Vaccino anti-Influenza e metodi per la quantizzazione di antigeni presenti nei Vaccini anti-Epatite A e B, Hib, nonché di Allergeni presenti nelle preparazioni utilizzate in medicina per diagnosi e terapia o contenuti nell'ambiente. In tal senso e come in passato, presso il Centro viene gestita con altri Dipartimenti dell'ISS una banca dati di sostanze sensibilizzanti. Importante è stata la partecipazione dei nostri Esperti a Commissioni Internazionali e Nazionali. Il CRIVIB, insieme ad altre strutture ISS, è stato oggetto di un Audit a fine novembre coordinato dall'EMA e dall'AIFA che si è concluso con esito largamente positivo dopo verifica della conformità alle norme e alle procedure comunitarie di Attività Ispettiva e Controlli Analitici. Per quanto riguarda l'attività di formazione, si sono svolti all'interno del CRIVIB seminari di aggiornamento, al fine di mantenere il personale informato e formato come previsto dalle normative. Gli Esperti del Reparto Vaccini Batterici, su richiesta della WHO, hanno effettuato, come docenti, corsi (in linea con il sistema di qualità dell'URE) per il training su metodiche per il controllo dei Vaccini anti *Hemophilus influenzae*.

Descrizione dei Reparti

Reparto Prodotti biologici

La missione del Reparto è garantire la qualità e la sicurezza dei prodotti immunobiologici, con particolare riferimento a Immunoglobuline normali o iperimmuni, derivate dal sangue umano, e proteine o peptidi ricombinanti, in conformità con le direttive e le linee guida nazionali ed europee. Nel 2008 il reparto è stato sottoposto ad Audit da parte dell'EDQM/OMCL network con esito favorevole.

L'attività di controllo svolta consiste nell'accertare che i parametri di rilascio delle immunoglobuline umane normali e iperimmuni ad uso intramuscolare o endovenoso corrispondano ai requisiti di Farmacopea e/o alle specifiche approvate nel dossier di registrazione. Tale attività prevede l'esecuzione di test biochimici, immunochimici e biomolecolari per il batch release di questi prodotti, svolta nell'ambito e in conformità con le linee guida del network europeo del *Official Control Authority for Batch Release* (OCABR, EDQM). Nello stesso ambito, il RPB svolge attività di testing e certificazione di *pool* di plasma, destinati alla produzione di medicinali emoderivati.

Il personale svolge attività di valutazione tecnica dei dossier di registrazione (Autorizzazioni alla Immissione in Commercio-AIC o Variazioni) relativamente agli aspetti della qualità dei Farmaci Immunobiologici per uso umano (emoderivati, anticorpi monoclonali e proteine/peptidi ricombinanti), nell'ambito di procedure nazionali ed europee (mutuo riconoscimento, decentralizzate e centralizzate). Inoltre, svolge attività di valutazione di Plasma Master File con procedura centralizzata europea. Qualora richiesto dall'autorità competente, il RPB svolge attività di parere tecnico relativo a problemi di qualità e sicurezza virale di medicinali emoderivati, in particolare immunoglobuline.

Inoltre, il Reparto partecipa ai programmi di sorveglianza post-marketing nazionale ed europeo (programmi CAP e MRP), mediante l'esecuzione di test specifici su campioni di lotti prelevati dal mercato.

Rapporti ISTISAN 16/17

Infine, il personale, in qualità di esperto, esegue accertamenti ispettivi di officine farmaceutiche, partecipa ai lavori di organismi nazionali e internazionali quali OMCL *Network*, Gruppo 6B della Farmacopea Europea, *Biologics Working Party* dell'EMA.

Per quanto riguarda invece l'attività di ricerca, il Reparto partecipa a studi collaborativi internazionali volti alla definizione di nuovi standard o preparazioni di riferimento, da utilizzare per saggi NAT e saggi immunobiologici e alla messa a punto e standardizzazione di metodiche analitiche, con particolare riferimento a metodiche di amplificazione di acidi nucleici virali (NAT). Il Reparto, inoltre, sviluppa in modo autonomo e distribuisce (es. ai centri trasfusionali nazionali) preparazioni di riferimento calibrate in Unità Internazionali, da utilizzare per l'esecuzione di test NAT per HCV, HIV ed HBV.

Il Reparto, infine, organizza studi di valutazione esterna di qualità, in ambito nazionale e internazionale, per la verifica della proficienza dei laboratori che utilizzano tecniche di amplificazione genica applicate alla ricerca qualitativa e quantitativa di genomi virali (HCV, HIV ed HBV). I risultati di questi studi trovano applicazione nel settore dello screening e del controllo dei medicinali emoderivati.

Reparto Vaccini batterici

La missione del Reparto è garantire la qualità e la sicurezza dei vaccini batterici per uso umano, in conformità con le direttive e le linee guida nazionali ed europee. Il Reparto svolge nel settore di competenza un'attività di controllo, di sperimentazione, di consulenza (valutazione) e di ricerca. L'attività svolta è sottoposta ad Audit regolari sia interni che da parte di organismi esterni.

L'attività di controllo di stato consiste nell'accertare la composizione dei vaccini e confermare che le specifiche dei parametri più critici siano conformi a quella autorizzate in fase di registrazione della stessa specialità medicinale. Si controllano vaccini usati sia per l'immunizzazione primaria (vaccini per la prima infanzia) che per i richiami in età pediatrica e adulta.

L'attività di controllo del tipo batch release dei vaccini batterici per uso umano, destinati sia al mercato nazionale/UE che per il mercato estero-non UE, viene svolta in quanto l'Istituto è un *Official Control Authority for Batch Release* nell'ambito del *Network* degli OMCL coordinato dall'EDQM.

L'attività di controllo di stato della composizione dei vaccini batterici viene anche effettuata nell'ambito di un programma annuale di controllo post marketing coordinato dall'AIFA, così come in caso di reazioni avverse o di difettosità riscontrate solo quando già immesse in commercio.

L'attività di consulenza è fornita valutando la documentazione inerente alla parte della qualità (processo produttivo e composizione dei vaccini) dei dossier dei vaccini o di altre specialità medicinali contenenti sostanze di origine batterica presentati alle Autorità predisposte per ottenere la registrazione e l'autorizzazione all'immissione in commercio, oppure, se in commercio, valutando le variazioni apportate al processo produttivo. L'attività di valutazione viene espletata nell'ambito di procedure a carattere nazionale, decentralizzate o di mutuo riconoscimento, centralizzate (EMA).

Il personale del Reparto, in qualità di esperto, esegue accertamenti ispettivi di officine farmaceutiche, partecipa ai lavori di organismi nazionali e internazionali quali OMCL *Network*, Gruppo 15 - *Sera and Vaccine* della Farmacopea Europea, *Working Party su Monocyte Activation Test* (Farmacopea Europea).

Rapporti ISTISAN 16/17

L'attività di ricerca è dedicata allo sviluppo e validazione di nuovi metodi da impiegarsi nel controllo di stato dei vaccini batterici. In particolare, il Reparto è attivo nello studio di metodi alternativi volti alla riduzione dell'uso di animali nei saggi previsti dalla Farmacopea per il controllo dei vaccini. In questo ambito, il Reparto è coinvolto in diversi studi collaborativi promossi da EDQM ed è Responsabile del progetto *Whole cell Pertussis vaccine serology* (2010-2012) finanziato da EU/EDQM.

Inoltre, il Reparto partecipa anche a studi sierologico-epidemiologici di malattie batteriche prevenibili da vaccinazione, determinando i livelli serici di anticorpi.

Il Reparto partecipa a studi collaborativi organizzati dalla WHO o da EDQM per la valutazione di preparazioni di campioni di riferimento da utilizzarsi nei saggi per il controllo dei vaccini.

Reparto Vaccini virali

La missione del Reparto è garantire la qualità e la sicurezza dei vaccini antipolio e anti rotavirus per uso umano, in conformità con le direttive e le linee guida nazionali ed europee. Il Reparto svolge nel settore di competenza un'attività di controllo, di sperimentazione, di consulenza (valutazione) e di ricerca. L'attività svolta è sottoposta ad Audit regolari sia interni che da parte di organismi esterni.

L'attività di controllo di stato consiste nell'accertare per il vaccino antipolio vivo attenuato di Sabin, sospensioni madri, la safety, attraverso i saggi di neurovirulenza su scimmia (MNVT), esaminando preparati istologici del SNC, o su topi transgenici per il recettore del poliovirus, attraverso l'osservazione clinica delle paralisi. Per il prodotto finito, sia trivalenti che monovalenti, viene esaminata l'attività, l'identità e la stabilità e la loro conformità alle specifiche autorizzate in fase di registrazione della stessa specialità medicinale. L'attività di controllo per il batch release comprende inoltre la verifica dei protocolli di produzione e controllo forniti dalla Ditta.

Il vaccino antipolio inattivato di Salk, adottato in Italia per la vaccinazione obbligatoria con decreto 18/06/2002 Ministero della Salute, somministrato in forma singola o combinata con altri vaccini, è importato da altri Paesi europei e commercializzato in Italia secondo le procedure di mutuo riconoscimento. Su alcuni lotti viene eseguito il controllo post marketing, attraverso il saggio di attività e identità. Tale attività è coordinata dall'AIFA. Si controllano vaccini usati sia per l'immunizzazione primaria (vaccini per la prima infanzia) che per i richiami in età pediatrica e adulta.

Per i vaccini antirotavirus, sono stati rilasciati pareri sui dossier forniti dalle Ditte produttrici per i vaccini Rotarix® della GSK e RotaTeq™ della Sanofi per la registrazione e la commercializzazione in Italia. Anche su questi vaccini, importati, sarà eseguito il controllo post marketing su alcuni lotti, attraverso il saggio di potenza e identità.

L'attività di controllo del tipo batch release dei vaccini antipolio e antirotavirus per uso umano, destinati sia al mercato nazionale/UE che per il mercato estero-non UE, viene svolta in quanto l'Istituto è un *Official Control Authority for Batch Release* nell'ambito del *Network* degli OMCL coordinato dall'EDQM.

Il Reparto esegue anche attività di sorveglianza delle reazioni avverse a vaccino e di valutazione e riesame analitico dei vaccini ad esse correlati.

Il personale del Reparto emette, su richiesta dell'AIFA, pareri tecnici sui vaccini antipolio e antirotavirus, dopo valutazione della documentazione relativa alla qualità (processo produttivo e composizione) di questi vaccini, dei dossier di produzione e controllo presentati alle Autorità competenti per ottenere la registrazione e l'autorizzazione all'immissione in commercio o valutando le variazioni apportate al processo produttivo per i vaccini già in commercio.

Rapporti ISTISAN 16/17

L'attività di valutazione viene espletata nell'ambito di procedure a carattere nazionale, decentralizzate o di mutuo riconoscimento, centralizzate (EMEA).

Il personale del Reparto, in qualità di esperto, esegue accertamenti ispettivi di officine farmaceutiche, partecipa ai lavori di organismi nazionali e internazionali quali OMCL *Network*, Farmacopea Europea, EDQM e WHO.

L'attività di ricerca è dedicata allo sviluppo e validazione di nuovi metodi da impiegarsi nel controllo di stato dei vaccini antipolio. In particolare, il Reparto ha collaborato a studi internazionali promossi da EDQM e dalla WHO, per l'adozione, in alternativa al saggio di neurovirulenza su scimmia, di quello su topo transgenico per il recettore di poliovirus e sul saggio MAPREC, una PCR quantitativa che permette di valutare la frazione di virus retromutanti, potenzialmente neurovirulenti, presenti nelle sospensioni madri di vaccino. Il Reparto è coinvolto in diversi studi collaborativi per la valutazione di preparazioni di campioni di riferimento da utilizzarsi nei saggi per il controllo dei vaccini.

Il Reparto esegue in collaborazione con il Ministero della Salute, il coordinamento della sorveglianza attiva delle Paralisi Flaccide Acute (PFA) in Italia, per il mantenimento dello status di Paese "polio-free", secondo le direttive della WHO. Quale Laboratorio di referenza nazionale, esegue le indagini virologiche e sierologiche (per poliovirus e altri enterovirus) sui casi di PFA in Italia e di 8 Paesi del sud-est europeo (Albania, Kosovo, Bosnia-Erzegovina, Malta, Grecia, Macedonia, Bulgaria, Serbia, Montenegro) ed è impegnato nello sviluppo di metodiche innovative per l'identificazione rapida di poliovirus e altri enterovirus in campioni clinici e ambientali. Distribuisce materiale informativo e reagenti al network dei laboratori nazionali ed europei per la sorveglianza delle PFA, e organizza riunioni scientifiche e corsi di formazione nel settore della sorveglianza.

Dal 2008, il Reparto coordina, in collaborazione con il Ministero della Salute la rete di sorveglianza delle gastroenteriti da rotavirus in Italia per valutare l'epidemiologia molecolare dei rotavirus in età pediatrica in previsione della vaccinazione.

Il Reparto "vaccini virali" partecipa anche a studi collaborativi internazionali e proficiency test organizzati dall'EDQM o dalla WHO per la verifica delle capacità analitiche del laboratorio e la messa a punto di nuovi metodi per la sorveglianza della poliomielite e delle gastroenteriti da rotavirus.

Rapporti ISTISAN 16/17

CENTRO NAZIONALE MALATTIE RARE

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

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

Resoconto attività 2015

Reparto Test genetici

- L'attività del Controllo Esterno di Qualità dei Test Genetici (CEQ) svolta presso il Reparto Test Genetici del CNMR è stata avviata nel 2001 e, fino al 2009, è stata finanziata da progetti di ricerca del Ministero della Salute.
Dal 2009 tale attività è stata riconosciuta come "servizio reso a terzi" (*Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 199 del 28/8/2009), con modifica del 9 aprile 2015 *Gazzetta Ufficiale Serie generale* n. 82; la partecipazione, a pagamento, è aperta sia a laboratori pubblici che privati.
Obiettivo di questa attività è quello di migliorare e standardizzare la qualità nei laboratori italiani di genetica medica che eseguono test genetici.
Nell'arco del 2015, si è svolto l'XI turno di CEQ.
Nel 2015 hanno partecipato e inviato i dati 107 laboratori di cui 11 nuovi, i quali hanno aderito a uno o più dei sei schemi proposti (X-Fragile, Beta-Talassemia, Fibrosi Cistica, citogenetica prenatale, postnatale e oncologica); in particolare, hanno partecipato 71 laboratori agli schemi di genetica molecolare e 78 agli schemi di citogenetica.
Qui di seguito in dettaglio le attività svolte durante l'anno:
 - gennaio-marzo: preparazione ed elaborazione dati CEQ 2014 per il Convegno tenutosi presso l'ISS il 23 marzo 2015; revisione dei criteri di valutazione, del manuale d'uso della piattaforma informatica del CEQ.

Rapporti ISTISAN 16/17

- marzo-maggio: registrazione laboratori partecipanti al XI turno di Controllo Esterno di Qualità dei test genetici.
 - maggio-dicembre: elaborazione di una nuova piattaforma informatica per la gestione sia delle registrazioni online al CEQ che dei dati inseriti dai laboratori per la valutazione. Ciò al fine di limitare sempre più l'uso di carta e velocizzare i tempi di gestione dei dati.
 - giugno: apertura degli schemi e invio dei campioni ai laboratori partecipanti agli schemi di genetica molecolare; in particolare sono state inviate 424 aliquote di DNA genomico validato a 71 laboratori.
 - luglio-settembre: chiusura scaglionata degli schemi.
 - ottobre-dicembre: valutazione da parte di cinque commissioni di esperti (una per ciascuno schema di genetica molecolare e due per la citogenetica-costituzionale e oncologica) dei dati inviati all'ISS dai partecipanti, secondo i criteri di valutazione pubblicati sul sito del CNMR (<http://www.iss.it/cnmr/tege/rili/cont.php?id=143&lang=1&tipo=15>) con riunioni in call conference e in sede.
 - novembre-dicembre: elaborazione dei risultati del XI turno di Controllo Esterno di Qualità
- Programma controllo esterno di qualità in genetica molecolare oncologica.
- Nel 2015, è stato concluso il programma pilota di CEQ in genetica molecolare oncologica che include tre schemi retrospettivi per la diagnosi di poliposi adenomatosa familiare del colon, tumore ereditario della mammella e dell'ovaio e sindrome di Lynch.
- Nell'aprile 2015, è stato ufficializzato il programma in Genetica Molecolare Oncologica essendo stato inserito nel tariffario conto terzi dell'ISS con la tariffa 42.3. (*Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n.82 del 09/04/2015).
- Qui di seguito in dettaglio le attività svolte durante l'anno:
- gennaio: elaborazione dei criteri di valutazione e call conference per la discussione e redazione finale.
 - gennaio: chiusura degli schemi per l'inserimento dei dati da parte dei laboratori
 - febbraio: valutazione dei risultati del CEQ in poliposi adenomatosa del colon in ISS.
 - marzo: valutazione dei risultati del CEQ in Tumore ereditario dell'ovaio e della mammella e sindrome di Lynch in ISS.
 - marzo: presentazione dei dati preliminari al Convegno test genetici del 23/3/2015.
 - aprile-giugno: discussione ed elaborazione delle 42 schede da inviare ai laboratori partecipanti al CEQ con i risultati del CEQ e 42 schede con i risultati degli esercizi svolti dai laboratori.
 - luglio: invio dei risultati ai laboratori partecipanti.
 - ottobre: riunioni in call conference per l'avvio del primo turno ufficiale di CEQ in genetica molecolare oncologica.
 - novembre-dicembre: avvio delle iscrizioni per il primo turno di CEQ in genetica molecolare oncologica.
- Collaborazione con *Cytogenetics European Quality Assessment Service (CEQAS)*
- Il CNMR collabora da anni con il CEQAS, sia al fine di armonizzare le strategie e i criteri di valutazione degli schemi di Controllo Esterno di Qualità in citogenetica, sia svolgendo attività di valutazione dei risultati dei laboratori partecipanti al CEQAS in citogenetica postnatale su sangue (www.ceqas.org).
- Abstract sottomessi per il Convegno della *European Society of Human Genetics*, 2015 (Glasgow, 5-9 giugno 2015).

Rapporti ISTISAN 16/17

- *The Italian External Quality Assessment in classical cytogenetics coordinated by the National Centre for Rare Diseases-ISS: results of the Xth round-2014.*
- *The Italian National External Quality Assessment programme in molecular genetic testing: the Xth round (2014) results.*
- Partecipazione attività Network GENISAP per il progetto CCM 2014 – Azione Centrale – Definizione e promozione di programmi per il sostegno all’attuazione del Piano di Intesa del 13/3/2013 recante linee di indirizzo su “La genomica in sanità pubblica”.
In particolare il contributo è finalizzato all’implementazione dei seguenti obiettivi:
 - Obiettivo Specifico 1 “Definire un sistema di criteri di qualità per la standardizzazione di requisiti di qualificazione per la rete di laboratori di riferimento che erogano test genetici (Azione 2.4 del piano d’Intesa)”.
 - Obiettivo Specifico 3 “Identificare strumenti di valutazione delle tecnologie genomiche per la prescrizione appropriata di test genetici (Azione 3.2 del piano d’Intesa) con l’obiettivo di definire le metodologie di riferimento per la valutazione dei test.
- Attività di formazione
 - aprile: docenza relativa alle maggiori problematiche rilevate nel CEQ in genetica molecolare (beta talassemia), con riferimento anche agli aspetti europei dei CEQ, nel corso di formazione: Malattie Mendeliane: talassemie, anemia falciforme, varianti emoglobiniche. Distribuzione di mutazioni, iter diagnostici, test e consulenza genetica 16-17 aprile 2015.
 - maggio: docenza relativa alle maggiori problematiche rilevate nel CEQ in genetica molecolare (fibrosi cistica), con riferimento anche agli aspetti europei dei CEQ, nel corso di formazione: malattie mendeliane: fibrosi cistica. Distribuzione di Mutazioni, iter diagnostici, Test e Consulenza Genetica 14-15 maggio 2015.
 - settembre: docenza relativa alle maggiori problematiche rilevate nel CEQ in genetica molecolare e citogenetica al corso di formazione: Qualità in ambito sanitario. Il rischio clinico. Il laboratorio di Genetica, accreditamento e certificazione Sigucert. Controlli di Qualità Interni ed Esterni 24-25 settembre 2015.
- Eventi
 - Workshop annuale sui controlli esterni di qualità - Aula Pocchiarri, ISS, 23 marzo 2015

Reparto Marcatori molecolari e modelli biologici

- Attività di ricerca
L’attività di ricerca svolta nel corso del 2015 nel Reparto Marcatori Molecolari e Modelli Biologici del CNMR si è concentrata sull’individuazione di biomarcatori per alcune malattie rare e sulla comprensione del loro ruolo nella regolazione dei *pathways* molecolari sottesi alle patologie in esame. La caratterizzazione di marcatori nuovi e/o più efficaci, attraverso lo sviluppo di nuovi approcci sperimentali che si avvalgono di tecniche innovative e ad alto profilo tecnologico, è di prioritaria importanza nelle malattie rare per arrivare a una diagnosi rapida che consenta di avviare il miglior trattamento terapeutico oggi disponibile. Tuttavia, infatti, circa il 30% delle malattie rare manca di una diagnosi certa. In questo contesto, gli studi condotti nel Reparto si sono focalizzati sullo studio del coinvolgimento in alcune patologie rare di alcuni microRNA, come potenziali nuovi biomarcatori. In particolare, con la collaborazione di clinici e gruppi universitari, sono state oggetto di studio 2 diverse patologie rare: epatoblastoma e osteocondroma.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Epatoblastoma: lo studio è il risultato della collaborazione con l'Ospedale Le Molinette di Torino, che ha fornito i campioni biologici (biopsie tissutali e sieri), e con SIOPEL. Le analisi condotte dimostrano un ruolo del microRNA 483 nei soggetti affetti; durante l'anno sono stati raccolti e analizzati ulteriori campioni allo scopo di aumentare la casistica dei pazienti.
- Osteocondroma multiplo: lo studio è condotto in collaborazione con l'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna, nell'ambito di un progetto finanziato dal Ministero della Salute, Bando Malattie Rare (RF-IOR-2008-1257671).

I risultati di questo studio indicano che l'espressione di alcuni microRNA (miR-21, miR-140, miR-145, miR-199a, miR-451, miR-483) è alterata in un campione di pazienti affetti da osteocondromi multipli rispetto al normale tessuto cartilagineo; ulteriori indagini sono in corso per la validazione dei risultati ottenuti.

Molte malattie rare presentano, associate a sintomatologie più specifiche, deficit cognitivi e neurologici. L'attività di ricerca del Reparto si è pertanto focalizzata, nello specifico, sul coinvolgimento del sistema nervoso in malattie rare, quali la distrofia muscolare di Duchenne. Mutazioni della distrofina causano la distrofia muscolare ma colpiscono anche il sistema nervoso centrale. In particolare, sono attualmente in corso studi sul ruolo del complesso di proteine associate alla distrofina e dei loro partner di interazione nel sistema nervoso, volti a comprendere i meccanismi molecolari alla base dei deficit cognitivi che si manifestano in questa patologia. È attualmente in corso una collaborazione con colleghi del Dipartimento di Biologia Cellulare e del Dipartimento di Ematologia e Oncologia Sperimentale sul ruolo di una proteina del complesso, la distrobrevina, nel differenziamento neuronale alla luce di un possibile coinvolgimento di microRNA e ipossia. Nel corso del 2015 è proseguita, inoltre, la collaborazione con colleghi del Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze sulla leucoencefalopatia megalencefalica con cisti subcorticali (MLC) e con colleghi del Dipartimento AMPP sulla DNA glicosilasi MUTYH, un enzima coinvolto nel riparo del danno ossidativo al DNA. Mutazioni bialleliche sul gene MUTYH determinano una predisposizione familiare al cancro colon-retto (MUTYH-associated polyposis, MAP).

- Registro Italiano Fibrosi Cistica
Personale del Reparto ha partecipato alle attività di gestione e coordinamento del registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC). In particolare è stato organizzato uno specifico controllo di qualità per verificare la correttezza dei dati inseriti dai 28 centri Regionali fibrosi cistica (modello successivamente esportato in Europa al Registro FC europeo). È stato elaborato il report annuale del Registro Italiano Fibrosi Cistica e sottomesso alla rivista scientifica peer review Epidemiologia e Prevenzione. Il report è attualmente in pubblicazione. Il Reparto ha inoltre partecipato alle attività del Board del Registro Europeo Fibrosi Cistica partecipando all'incontro di Bruxelles (Belgio, giugno 2015). È in corso l'adozione del nuovo software europeo che verrà reso funzionalmente operativo nel 2016 (inserimento dei dati dei pazienti relativi al 2011-15).
- Attività di formazione di studenti universitari
Nel corso del 2015, l'attività del Reparto ha coinvolto studenti universitari che sono stati addestrati all'attività sperimentale e, sotto la supervisione del personale del Reparto, hanno portato avanti il loro lavoro di tesi e hanno collaborato nella realizzazione delle analisi dei livelli di espressione di microRNA in selezionate malattie rare (epatoblastoma e osteocondromi).
- Attività istituzionale
 - Elaborazione risposte ad interrogazioni parlamentari.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Valutazione tecnico-scientifica ai sensi dell'art. 31, comma 3, e art. 33, comma 2 del DL.vo 26/2014 per l'autorizzazione preventiva dal parte del Ministero della Salute a progetti di ricerca che prevedono l'utilizzo di animali da laboratorio.
- Attività di tipo normativo in qualità di rappresentante Italiano al Comitato per i Farmaci Orfani (COMP) presso l'EMA.
- Presentazioni a convegno
 - Malattie orfane: prevenzione, trattamento e sorveglianza. Malattie Orfane: quale futuro? 10 febbraio 2015 – Senato della Repubblica, Sala Capitolare.
 - L'esperienza del Registro Italiano Fibrosi Cistica. 1° Meeting *Ex vivo* Lung Perfusion. Lega Italiana Fibrosi Cistica. Roma 16 giugno 2015.
 - Programma Pilota CEQ Test del Sudore: risultati preliminari. Controllo Esterno di Qualità dei test genetici in Italia - X turno (2014) ISS. 23 marzo 2015
 - Primo Programma Pilota Controllo Esterno di Qualità (CEQ) Test del Sudore: attività e risultati preliminari. Congresso Società Italiana Fibrosi Cistica. Milano, maggio 2015.
 - Docenze su tematiche relative alle attività svolte presso il CNMR.
 - Corso ECM "Biobanks for biological samples: regulations, organization and scientific aspects" 16-17 novembre 2015 Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna.
 - CQI e VEQ nazionale ed europea nella FC. Geni e test genetici: dal laboratorio alla pratica clinica, 15 maggio 2015.
 - Controllo di Qualità per il Test del sudore: studio pilota. Geni e test genetici: dal laboratorio alla pratica clinica, 25 settembre 2015.

Reperto Prevenzione, sorveglianza, formazione e informazione

- Prevenzione primaria delle Malformazioni Congenite

Il CNMR nel 2015 ha proseguito le attività di promozione della supplementazione periconcezionale dell'acido folico per la prevenzione dei Difetti del Tubo Neurale (il CNMR coordina dal 2004 il "Network italiano promozione acido folico") partecipando con i propri ricercatori agli incontri divulgativi di Expo 2015 nello "Spazio donne (Me and We – Wo-men for Expo)" e nel "Vivaio Scuole" di Padiglione Italia, favorendo il dialogo tra il pubblico di Expo, gli studenti e gli esperti di Associazioni ed Enti del Servizio sanitario nazionale.

Il CNMR ha inoltre organizzato eventi congressuali rivolti alla comunità scientifica e agli operatori sanitari con l'obiettivo di promuovere e sostenere azioni per la prevenzione primaria delle malformazioni congenite e più in generale degli esiti avversi della riproduzione (aborti spontanei, eclampsia, distacco di placenta, rottura prematura delle membrane, prematurità, restrizione crescita fetale, come anche alcuni esiti di salute tardivi dell'infanzia). In particolare il CNMR ha organizzato su questo tema un convegno al "Sanit-Forum internazionale della Salute 2015" per promuovere nell'opinione pubblica e nelle pratiche degli operatori sanitari il valore socio-sanitario della prevenzione primaria per gli esiti avversi delle gravidanze in linea con le recenti raccomandazioni europee "EUROCAT-EUROPLAN Recommendations on policies to be considered for the primary prevention of congenital anomalies in National Plans and Strategies on Rare Diseases".

Con riferimento alle raccomandazioni europee il CNMR ha pubblicato nel 2015 un nuovo articolo su rivista internazionale.

Queste Raccomandazioni, sempre grazie al contributo del CNMR, sono inoltre state incluse e citate nell'Accordo sancito tra il Governo, le Regioni e le PA di Trento e di

Rapporti ISTISAN 16/17

Bolzano sul documento “Piano nazionale per le malattie rare (PNMR)” (Rep. Atti n. 140/CSR del 16 ottobre 2014);

A livello nazionale, le attività sulla prevenzione primaria di malformazioni congenite sono state implementate dal CNMR attraverso il progetto “Valutazione del rischio riproduttivo in aree a forte pressione ambientale (RISCRIPRO_SENTIERI) – Programma CCM 2012”. Il progetto, che vedeva il CNMR come responsabile di una delle unità operative, si è concluso nel 2015 consentendo nell’ultimo anno di attività la realizzazione di un poster divulgativo in lingua italiana che richiama i contenuti delle raccomandazioni europee per la prevenzione primaria delle malformazioni.

Inoltre, sempre nell’ambito di questo progetto è stato realizzato, in collaborazione con la Direzione Generale delle Prevenzione Sanitaria del Ministero della Salute, il Workshop nazionale “Prevenire le malformazioni congenite: dalle Raccomandazioni europee alle azioni nazionali” (16 marzo 2015, Auditorium Biagio D’Alba, Ministero della Salute, Roma).

Con riferimento alla sorveglianza epidemiologica delle malformazioni il CNMR ha proseguito le attività connesse al lavoro statistico incluso nel Programma Statistico Nazionale (PSN) del Sistema Statistico Nazionale (SISTAN) 2014-2016: “Statistiche da fonti amministrative organizzate ISS-00041 - Integrazione delle fonti di dati per la stima e le analisi delle Malformazioni Congenite (MC)”.

– Prevenzione secondaria di malattie rare

Il CNMR ha finalizzato nel 2015 le attività relative al Progetto CCM “Screening neonatale esteso: proposta di un modello operativo nazionale per ridurre le disuguaglianze di accesso ai servizi sanitari nelle diverse regioni - Programma CCM 2011”.

Con riferimento a questo progetto, il CNMR nel 2015 ha:

- partecipazione alle attività del Gruppo di lavoro AGENAS per la “Elaborazione di linee guida cliniche per l’individuazione di protocolli applicativi per lo screening neonatale esteso”;
- partecipazione al Gruppo di lavoro Ministeriale (nominato dal Ministero della Salute) per la stesura del Decreto Ministeriale sullo screening neonatale esteso;
- definizione del pannello di patologie metaboliche congenite da includere nello screening neonatale esteso funzionale alla emanazione del decreto ministeriale di cui al punto 2
- redazione due pareri pervenuti dal Ministero della Salute sullo schema di decreto definito all’art.1 comma 229 della Legge di stabilità 2014 sullo Screening Neonatale esteso.
- realizzazione, in collaborazione con il Gruppo FAD dell’URE-ISS, un corso e-learning accreditato ECM sullo screening neonatale esteso della durata di un anno (18/3/2015-17/3/2016) che ha registrato alla fine del 2015 oltre 5000 iscritti.
- realizzazione un Convegno conclusivo di progetto (28.05.15, Aula Pocchiari, ISS, Roma) di presentazione, condivisione e discussione dei principali risultati raggiunti con i responsabile dei centri di screening neonatale, dei centri clinici di riferimento delle malattie metaboliche ereditarie, i rappresentanti del tavolo tecnico interregionale per le malattie rare e delle istituzioni sanitarie Nazionali Regionali e delle autonomie locali.

A margine di questo progetto CCM, il CNMR nel corso del 2015 ha portato (in collaborazione e per tramite ell’Ufficio di statistica dell’ISS) in discussione nell’ambito dei Circoli di qualità del SISTAN la proposta di inserire nel Programma Statistico Nazionale 2017-2019 lo Studio progettuale “Monitoraggio e controllo dei programmi di

Rapporti ISTISAN 16/17

screening neonatale di malattie rare: fenilchetonuria (PKU) e patologie incluse nei programmi di screening neonatale esteso (SNE) e facoltativo”.

– Linee guida

Nel corso del 2015 il CNMR ha svolto una intensa attività internazionale nell’ambito delle linee guida per le malattie rare. In particolare è proseguita l’attività di coordinamento di “RARE-Bestpractices – Platform for sharing best practices for the management of rare diseases”, progetto quadriennale finanziato nell’ambito del Settimo Programma Quadro dell’Unione Europea, che coinvolge 15 istituzioni di 9 Paesi europei. Al network si sono aggiunti nel ruolo di associate partner l’*American Society of Ematology* e il *Murdoch Children Research Institute*, Australia.

Tra le attività svolte dal CNMR nell’ambito del progetto *RARE-Bestpractices* si segnala l’organizzazione di due corsi internazionali, in collaborazione con il partner di progetto *Healthcare Improvement Scotland*, sulla valutazione critica delle linee guida per le malattie rare con l’utilizzo dello strumento AGREE II (23-24.02.15, 3-4.12.15).

Inoltre, il personale CNMR ha partecipato in qualità di relatore sul tema delle linee guida a diverse conferenze e workshop tra le quali: *Guidelines International Network Conference* (7-10 ottobre 2015, Amsterdam), Workshop “How to develop, use and appraise clinical decision making tools?” (in Second EC European Reference Network Conference, 8-9.10.15, Lisbon), *European Academy of paediatrics Congress* (17-20.09.15, Oslo).

– Registro Nazionale Malattie Rare

Il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR), istituito con l’art. 3 del DM n. 279/2001, è lo strumento principale di sorveglianza delle Malattie Rare (MR) su scala nazionale in grado di fornire informazioni utili alla programmazione sanitaria e al miglioramento della governance della Rete nazionale sia a livello nazionale, sia a livello regionale.

Durante questo periodo, sono state realizzate le seguenti attività:

- aggiornamento tecnologico della struttura informatica del RNMR come supporto alle attività di ricerca in particolare supporto allo sviluppo dei registri di patologia specifica;
- sviluppo di un nuovo sistema di validazione e controllo dati;
- integrazione dei dati del RNMR con i flussi amministrativi correnti;
- partecipazione alle attività del Programma Statistico Nazionale (PSN) 2014-2016 come studio progettuale (STU) e queste attività prevedono l’integrazione dei dati del RNMR con due flussi informativi: Indagine su Decessi e Cause di morte (Titolare: ISTAT) e Dimessi dagli istituti di cura pubblici e privati (Titolare: Ministero della Salute)
- attività di disseminazione;
- presentazione orali:
 - o Registri di Malattie Rare: Strumenti di Ricerca e di Sorveglianza. Focus Italia. Dati preliminari Registro Nazionale Malattie Rare, 22 novembre 2015, SANIT – Forum internazionale della Salute, Roma.
 - o Il Registro delle malattie rare: validità giuridica e strumento informativo. La Sindrome di Angelman - Fondazione Santa Lucia, Roma 28 marzo 2015.
- aggiornamento della classificazione delle patologie rare esentate dell’allegato 1 del DM 279/2001 con il sistema di classificazione ORPHANET.
- nell’ambito del processo di identificazione dei centri di eccellenza a livello europeo secondo la direttiva *Delegated Decision* (2014/286/EU) per l’identificazione degli

Rapporti ISTISAN 16/17

European Reference Networks (ERN), il RNMR è stato strumento richiesto dal Ministero della Salute per fornire l'endorsement ai centri.

— RD-Connect e Registri

Nel 2015, vi è stata una intensa attività nazionale e internazionale, soprattutto europea, grazie all'attività dei registri e di progetti, come:

- RD-Connect (www.rd-connect.eu).

Al suo terzo anno di attività, il progetto RD-Connect, il cui meeting annuale si è tenuto in Spagna (6-8/03/15, Palma di Maiorca) ha raggiunto i seguenti obiettivi nel 2015:

- aggiornamento e popolamento del catalogo online di registri e biobanche rilevanti per le malattie rare,
- definizione di *Common data Elements* per garantire l'interoperabilità dei registri partecipanti
- redazione di un report sulle misure di interoperabilità per i registri di malattie rare, inclusi: standard e nomenclatura internazionali; elementi di dati comuni; ontologie per la standardizzazione della descrizione fenotipica nei registri; linked data; identificativi unici per i pazienti; application program interface (API) comuni, glossario di termini rilevanti; *Procedure Operative Standard* (SOP) per la raccolta, l'archiviazione e il recupero dei dati del Registro di pazienti e per rendere i dati interoperabili alla fonte
- definizione di procedure operative standard per la registrazione di pazienti senza una diagnosi genetica chiara e il passaggio dalla raccolta di termini standardizzati alla creazione di schede di raccolta dati *ad hoc*.

Per il raggiungimento di questi obiettivi, nel 2015, sono stati organizzati i seguenti eventi:

- *RD-Connect meeting* per l'integrazione di registri e biobanche (30/6-2/7/2015), co-organizzato dal CNMR dell'ISS, l'Università di Leiden e il progetto Elixir.
- 3rd International Summer School on Rare Diseases and Orphan Drug Registries (21-23/9/2015, Centro Scout, Roma).
- RD-Connect workshop: data linkage and ontologies (24-25/9/2015, Centro Scout, Roma).
- 2nd International Conference on Undiagnosed Diseases (25-26/6/2015, Budapest).
- Alla *European Human Genetics Conference* (ESHG 2015, 6-9/6/2015, Glasgow) è stato presentato il poster "Linked data approach: some results and considerations from the first RD-Connect Bring Your Own Data meeting in Rome".

- EPIRARE- piattaforma registri

Prendendo le mosse dal progetto EPIRARE, il CNMR ha istituito una piattaforma per la creazione e l'hosting di dati di registri a livello nazionale e la loro interoperabilità con il Registro Nazionale RNMR che ad oggi include:

- Registro Italiano Fibrosi Cistica
- Registro Emoglobinuria Parossistica Notturna (EPN)
- Registro Malattia di Gaucher
- Registro Malattia di Lesh Nyan
- Registro Immunodeficienze primarie

La definizione della piattaforma ha richiesto diverse riunioni di coordinamento, interne al CNMR, e riunioni con i clinici responsabili dei registri (in particolare:

Rapporti ISTISAN 16/17

riunione con i clinici e l'Associazione di pazienti Malattia di Lech Nyan, Roma 22 giugno 2015, ISS).

- EUROPLAN (*European Project for Rare Diseases National Plans Development*). Progetto europeo per lo sviluppo di piani nazionali e strategie per le malattie rare, co-finanziato dalla Commissione Europea (DG-SANCO) e coordinato dal CNMR (www.europlanproject.eu). Nel 2015 si è conclusa la seconda fase del progetto EUROPLAN, co-finanziato dalla Commissione Europea all'interno dell'EUCERD Joint Action (EJA). Nel corso dell'anno sono state portate avanti le attività di *capacity building*, attraverso le seguenti attività: a) organizzazione e realizzazione dell'ultima debrief session in Danimarca (23/1/2015, Copenhagen) per identificare i bisogni specifici degli Stati membri e relative proposte di azioni; b) supporto agli SM per l'approfondimento di temi specifici relativi all'implementazione di NP/S. In tema di Linee guida, è stato promosso il sostegno alla partecipazione di rappresentanti degli Stati membri al *II International Course "Health Care Guidelines"* (23 febbraio 2015, Roma); in tema di centri di expertise e Reti europee di riferimento delle malattie rare lo staff del Coordinating team ha supportato l'organizzazione dell'*Open Day on European Reference Networks* (3 luglio 2015, Roma) e partecipato al *Romanian EUROPLAN workshops on CEs* (Bucarest, 24 luglio 2015); c) analisi finale delle 15 *debrief session* (n. 14 in Stati membri e n. 1 in Serbia), che ha fornito una chiara indicazione degli interessi specifici e le esigenze dei Paesi coinvolti in relazione allo sviluppo e all'attuazione di loro piani nazionali/strategie (NP/S) per la RD (il documento è allegato al Report finale dell'intero progetto); d) pubblicazione e diffusione dei risultati dello studio pilota sull'uso dei "Core Indicators", elaborati nell'ambito di EUROPLAN nel 2013 e adottati come Raccomandazione da EUCERD (l'articolo "Exploring the Usability of EUCERD Core Indicators for Rare Diseases" è stato pubblicato sugli *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*); e) analisi di NP/S dedicati alle malattie rare, pubblicati fino ad agosto 2015. L'obiettivo di questo studio è stato quello di analizzare l'adesione di NP/S adottati in Europa con le aree Raccomandazioni CE (il documento è allegato al Report finale dell'intero progetto); f) organizzazione, in collaborazione con il team di coordinamento dell'EJA, della Conferenza Finale dell'EJA/EUROPLAN (15 settembre 2015, Lussemburgo), lo scopo è stato illustrare i risultati dell'EJA, esplorando i progressi e le sfide rimanenti nel campo malattie rare e presentare le attività della nuova *Joint Action "Rare Disease Action"* (RD-ACTION); g) sul piano della dissemination, è stato portato avanti l'aggiornamento del sito e dell'account Twitter dedicato ed è iniziata l'elaborazione di articoli dedicati; h) elaborazione del report finale di progetto, che descrive l'intero processo di *capacity building* e le attività svolte in EJA WP4, alias EUROPLAN 2012-2015.
- RD-ACTION (*Data and Policies for Rare Diseases*)
Il *Kick-off Meeting della Joint Action "Rare Disease Action"* (RD-ACTION KoM, 16-17 settembre 2015, Lussemburgo) ha avuto luogo back-to-back con la conferenza finale della precedente EUCERD *Joint Action* (15 settembre 2015, Lussemburgo).
La nuova JA, co-finanziata dalla Commissione Europea (*EU Health Programme, 1/6/2015-31/5/2018*), rappresenta il nuovo organo di supporto della Commissione Europea e coinvolge non solo tutti gli Stati membri, ma anche Norvegia, Islanda, Georgia, Armenia e Australia.
I principali obiettivi di questa azione europea, che seguono idealmente i lavori già iniziati dall'EJA, sono: contribuire all'implementazione delle raccomandazioni della Commissione Europea in ambito di malattie rare; supportare lo sviluppo di *Orphanet* e la

Rapporti ISTISAN 16/17

sua sostenibilità e aiutare gli Stati membri a introdurre l'*Orphacode* nei propri sistemi sanitari, per garantire riconoscibilità alle malattie rare; consolidare le buone pratiche.

Il CNMR, nello specifico, è co-coordinatore del *Workpackage 2* dedicato alla dissemination e leader del Task 2.5 "Sustainable health systems for rare diseases", che ha l'obiettivo di supportare le autorità nazionali nel condividere risorse e strategie per la sostenibilità dei sistemi sanitari, con particolare riferimento alle malattie rare.

– IRDiRC (*International Rare Diseases Research Consortium*)

L'IRDiRC è nato ad aprile 2011 da un'iniziativa della Commissione Europea e dell'*US National Institute of Health* per sostenere la collaborazione internazionale per la ricerca sulle malattie rare. IRDiRC riunisce ricercatori e organizzazioni che investono nella ricerca sulle malattie rare con lo scopo di conseguire due obiettivi principali: rendere disponibili 200 nuove terapie per le malattie rare e sviluppare strumenti diagnostici per la maggior parte delle malattie rare entro la fine del 2020. Per il raggiungimento degli obiettivi sono state create 5 *Task Force*: *Patient Relevant/Reported Outcome Measures*; *Small Population Clinical Trial*; *Matchmaker Exchange*; *Machine Readable Consent*; *Data Mining/Repurposing*.

Il CNMR è coinvolto attivamente nella Task Force "Patient Relevant/Reported Outcome Measures" (PCOM), nella realizzazione di documenti e raccomandazioni.

Nel 2015 è stato realizzato il primo workshop della *Task Force Patient PCOM* (30 novembre 2015, Parigi), cui hanno partecipato gli esperti in materia per stabilire quali azioni sia necessario intraprendere nell'ambito specifico PCOM delle malattie rare (<http://www.irdirc.org/activities/current-activities/tf-prom/>).

– Formazione

Da diversi anni, il CNMR progetta e sperimenta modelli di intervento formativo nell'ambito delle malattie rare, per professionisti dell'ambito sanitario, sociale ed educativo, pazienti e loro familiari, oltre a partecipare su invito a numerosi corsi e convegni organizzati da terzi, in ambito nazionale e internazionale.

Nel 2015, in collaborazione con le facoltà di Pediatria-Neuropsichiatria e di Pedagogia dell'Università di Catania e l'Istituto Comprensivo "Via Trionfale" di Roma, è stato elaborato un progetto per lo sviluppo di una piattaforma multimediale per l'apprendimento delle scienze e la conoscenza delle malattie rare nel primo ciclo d'istruzione, con l'obiettivo di promuovere in un ambiente scolastico l'informazione e la diffusione della cultura scientifica attraverso la conoscenza delle malattie rare.

Tra le attività realizzate nel 2015, sono stati realizzati eventi formativi, trasversalmente a progetti e attività dei reparti del CNMR:

- Percorso formativo "Intervento Psicologico di Aiuto e Supporto ai genitori e familiari di soggetti affetti dalla Sindrome di Prader Willi" organizzato in collaborazione con l'Associazione per l'aiuto ai soggetti con sindrome di Prader Willi e loro familiari sez. Lazio, con n.4 incontri realizzati nel 2015 (12.09.15; 10.10.15; 14.11.15; 12.12.15, ISS, Roma) e due nel 2016;
- *International Course* "Health care guidelines on rare diseases: Quality assessment" (23-24 febbraio 2015 e 3-4 dicembre 2015, ISS, Roma);
- Corso FAD - Screening neonatale esteso per la prevenzione di malattie metaboliche congenite (dal 18 marzo 2015 al 17 marzo 2016, piattaforma EDUISS);
- *3rd International Summer School on Rare Disease and Orphan Drug Registries* (21-23 settembre 2015, ISS, Roma);
- *RD-CONNECT Workshop Data Linkage and Ontologies*, 24-25 settembre 2015, ISS, Roma).

Rapporti ISTISAN 16/17

— Informazione

Informazione e sensibilizzazione sono molto importanti nell'ambito delle malattie rare ed è per questo che al fine di raggiungere il maggior numero di cittadini, sempre nuovi strumenti (es. i social network) sono utilizzati per affiancare quelli istituzionali, come il telefono Verde Malattie Rare e il sito web www.iss.it/cnmr.

- Telefono Verde Malattie Rare (TVMR 800.89.69.49). Ha iniziato la sua attività nel febbraio 2008, per orientare e informare i cittadini, e in primis le persone con malattia rara e le loro famiglie, sulla Rete nazionale malattie rare, sui codici di esenzione, sulle associazioni e in generale su quanto concerne quest'ambito. Il servizio, gestito da un'équipe multidisciplinare, è gratuito da telefoni fissi e cellulari e attivo dal lunedì al venerdì (dalle ore 9:00 alle ore 13:00). Nel 2015, sono pervenute n. 1955 richieste di informazioni (su un totale di 21.007 dal 10/3/2008 al 31/12/15).

Nel corso del 2015, l'équipe del TVMR è stata impegnata nelle seguenti attività:

- elaborazione schede per singole malattie rare, comprendenti presidi, articoli scientifici, sperimentazioni cliniche, associazioni di pazienti;
- elaborazione schede di malattie rare per pareri, interrogazioni parlamentari;
- monitoraggio normativa e implementazione database dei presidi della rete nazionale malattie rare;
- monitoraggio e implementazione database associazioni di pazienti;
- aggiornamento informazioni siti dedicati a presidi, associazioni di pazienti, medicina narrativa del portale web www.iss.it/cnmr;
- attività di informazione (incluse richieste per i media) e formazione in corsi e convegni sul territorio nazionale, in collaborazione con enti, istituzioni e associazioni di pazienti;
- attività di ricerca sui bisogni informativi nell'ambito delle malattie rare. Dal 2012, il TVMR è membro dello *European network of e-mail and telephone help lines for rare diseases*, coordinato da EURORDIS; contribuendo alla survey pubblicata nel 2014.

Nei primi mesi del 2015 il Ministero della Salute ha promosso e realizzato insieme al CNMR una nuova locandina e due video spot del TVMR (disponibili al seguente link: https://www.youtube.com/watch?v=uaUO_8FwFZA) che sono stati diffusi in riviste destinate ai medici (es. *Avvenire medico*), tramite canali social e durante eventi e convegni. Sono stati aperti, inoltre, un account Twitter (@TVMR_CNMR) e uno Facebook (Telefono Verde Malattie Rare) per potenziare la divulgazione delle informazioni e delle attività del TVMR.

— Eventi

Sono stati organizzati eventi di informazione/sensibilizzazione, in particolare: a) il convegno "Vivere con una malattia rara. Giorno per giorno mano nella mano" (27 febbraio 2015, Aula Pocchiari, ISS) organizzato, in occasione dell'VIII Giornata Mondiale delle Malattie RARE con l'Intergruppo parlamentare per le malattie rare, Orphanet Italia, Telethon, Pastorale della Salute per la Salute del Vicariato di Roma e UNIAMO - Federazione italiana malattie rare; b) l'open day "Il Piano Nazionale Malattie Rare. Le istanze delle Associazioni" (10 dicembre 2016, Auditorium del Ministero della Salute, Roma) organizzato in collaborazione con il Ministero della Salute e presieduto dal Sottosegretario alla Salute, per dialogare con le Organizzazioni dei pazienti con malattie rare e raccogliere i loro suggerimenti e istanze, e ascoltarne i bisogni.

— Relazioni e poster

Sono state presentate relazioni orali (o inviati poster) sulle MR e sulle attività del CNMR in numerosi convegni e meeting nazionali e internazionali.

Rapporti ISTISAN 16/17

— Medicina narrativa

Dal 2005, il CNMR promuove lo studio e la diffusione della medicina narrativa nell'ambito delle malattie rare, conducendo una serie di attività, nazionali e internazionali, all'interno del "Laboratorio nazionale di medicina narrativa". La medicina narrativa può essere uno strumento utile, che offre l'opportunità di pensare e affrontare le malattie, rare e croniche, in termini di disease, illness, e sickness e, in tal senso, ben si colloca nell'ambito di un "approccio globale" di sanità pubblica in grado di rispondere ai bisogni delle persone con malattie rare.

Nel 2015, sono state realizzate le seguenti attività, concernenti ricerca, formazione e informazione:

- "Linee di indirizzo per l'utilizzo della medicina narrativa in ambito clinico-assistenziale, per le malattie rare e cronico-degenerative". Il documento definitivo della Conferenza di Consenso è stato pubblicato nella Collana Quaderni Sanità de Il Sole24Ore in occasione della giornata mondiale delle malattie rare (febbraio 2015). Le Linee di indirizzo, destinate ad operatori sanitari, sociali e socio-sanitari, unitamente alle relazioni degli esperti e la documentazione dell'evento (inclusa la rassegna stampa della Conferenza che ha avuto luogo 11-13 giugno 2014) sono disponibili nella sezione "medicina narrativa" del sito del CNMR (www.iss.it/cnmr);
- *Story Telling on Record* (S.T.o.Re., www.storeproject.eu). Progetto di partenariato biennale finanziato nell'ambito del Programma per l'Apprendimento Permanente (*Lifelong Learning Programme*, LLP), Programma settoriale Leonardo Da Vinci, Partenariati Multilaterali (agosto 2013 – luglio 2015). Il progetto, centrato sull'integrazione della cartella clinica con la medicina narrativa, è stato coordinato dall'ISS-CNMR e ha coinvolto 7 Partner da 6 Paesi.

Nel corso del 2015: a) è stata conclusa la ricerca sul campo per l'individuazione di esperienze concrete di integrazione della medicina narrativa nella cartella clinica, b) sono stati progettati, realizzati e analizzati i dati di focus group, organizzati nei Paesi Partner, per lo studio delle esperienze di pazienti, familiari e operatori sanitari in merito all'integrazione della medicina narrativa nella cartella clinica; c) sono stati elaborati due booklet relativi ai risultati del progetto, uno per i professionisti sanitari e uno per pazienti, familiari e associazioni di pazienti, in inglese e nelle lingue dei Paesi Partner – nel booklet destinato ai professionisti, sono state fornite anche informazioni utili sulla ricerca-azione, potrebbe essere un metodo utile per promuovere l'integrazione della cartella clinica con la medicina narrativa (NBM), favorendo l'empowerment dei professionisti, dei pazienti e delle loro famiglie – disponibili nel sito del progetto; d) è stata organizzata e realizzata la conferenza finale del progetto (27 maggio 2015, ISS – trasmessa anche via Twitter-Periscope), con l'obiettivo di divulgare i risultati del progetto ed esplorare i differenti modelli nel campo dell'informazione in medicina; e) sono state condotte attività di dissemination dei risultati del progetto attraverso diversi canali (es. social media, siti web nazionali e internazionali, pubblicazioni scientifiche – in fase di elaborazione).

Attività di studio e ricerca: a) finalizzazione dell'analisi delle narrazioni raccolte nel laboratorio di expressive writing e malattie rare nell'ambito del Convegno "Pensieri circolari. Narrazione, formazione e cura" (11-12 aprile 2014); b) progettazione di una ricerca-azione finalizzata all'elaborazione di una metodologia di valutazione di interventi di medicina narrativa, coerentemente con le "Linee di indirizzo per l'utilizzo della medicina narrativa in ambito clinico-assistenziale, per le malattie rare e cronico-degenerative".

Rapporti ISTISAN 16/17

Attività di informazione e formazione, con la partecipazione, su invito, a diversi convegni (in qualità di relatori) e corsi di formazione e workshop (in qualità di docenti), tra le quali: 1° Congresso Nazionale Società Italiana di Medicina Narrativa “La narrazione anima della medicina” (18-20 marzo 2015, Ragusa Ibla); Progetto di Formazione Aziendale “Medicina narrativa e medicina scientifica: una possibile applicazione” (24 marzo 2015, Ospedale S. Paolo, Savona); Corso di Formazione Aziendale “La Medicina Narrativa come potente strumento innovativo per realizzare una governance della salute sostenibile e di qualità. Prima Edizione (20-21 aprile 2015, Presidio Ospedaliero Umberto I, Nocera Inferiore, SA); Convegno di Medicina Narrativa “Dall’arte alla ricerca: il significato della narrazione in ambito neurologico” (08 maggio 2015, IRCCS Fondazione Ospedale San Camillo, Venezia); “Medicina Narrativa Storie di Malattia e di Cura” (18 dicembre 2015, Centro Culturale “Da Vinci”, San Donà Di Piave, Venezia).

Nell’ambito delle attività del Laboratorio di medicina narrativa, sono state realizzate attività di:

- progettazione, realizzazione e divulgazione per il Concorso artistico-letterario “Il Volo di Pegaso” (www.iss.it/pega/): cfr. sezione specifica Progetto speciale “Il Volo di Pegaso”;
- divulgazione per il Progetto “Con gli occhi tuoi” (www.congliocchitui.salute.gov.it), la cui premiazione delle classi scolastiche partecipanti nel 2014 ha avuto luogo durante l’evento di celebrazione della giornata delle malattie rare.

Nel 2015 il CNMR ha ospitato gli alunni della Scuola Media Ettore Majorana per un incontro sui farmaci orfani, sui test genetici e sul concorso nazionale il Volo di Pegaso.

– Pareri

Protocollo CMR 08/09/2015-0000138, EX COMMA C, Ammissibilità della sperimentazione clinica ai sensi del DPR 439/2001, del DL.vo 211/2003 e DL.vo 200/2007, Numero di protocollo ISS 23885(15)PRE.21-1363, Eudract Number2015-000681-55, Titolo Protocollo: Studio di Fase I-II per valutare la sicurezza e l’efficacia di MK-3475 in combinazione con trametinib e dabrafenib in soggetti con melanoma avanzato, Codice Protocollo Mk3475-022-01, Sponsor: MDS Italia srl

Reparto dei Farmaci orfani

– Ricerca sperimentale

La ricerca sperimentale del Reparto si è svolta nell’ambito dei seguenti progetti:

- Progetto Ricerca Finalizzata 2009: *Role of protein misfolding in the pathogenesis of Niemann-Pick C disease: a possible therapeutic target.*
- Progetto Italia USA 2010: *Mechanisms of Neuronal Death in Niemann-Pick C Disease: from Molecules to Clinic.*
- Progetto Ricerca Triennale ISS: Ruolo di SHOC2 WT e SHOC2 S2G nella proliferazione e nel differenziamento delle cellule neuronali.
- Progetto scientifico per un Database Nazionale per l’Emoglobinuria Parossistica Notturna. Per approfondire le conoscenze epidemiologiche e cliniche su tale patologia, considerato il limitatissimo numero di casi, lo strumento scientificamente più idoneo è quello di un database nazionale che possa raccogliere dati epidemiologici e clinici dei pazienti da tutti i centri di diagnosi e cura presenti sul territorio nazionale. Ciò consentirà di effettuare analisi statistiche, epidemiologiche e di correlazione genotipo-fenotipo che saranno alla base di un notevole approfondimento delle conoscenze cliniche, scientifiche e terapeutiche, nonché l’individuazione dei più significativi fattori prognostici. Ad oggi, sono stati inseriti 123 pazienti provenienti da

Rapporti ISTISAN 16/17

- 14 centri: Firenze, Milano (2), Napoli, Roma, Vicenza, Verbania, Emilia Romagna. Nel corso dell'anno 4 nuovi centri hanno aderito al Database.
- Progetto *Clinical history and long-term cost-effectiveness of Enzyme Replacement Therapy ERT for Gaucher Disease in Italy* finanziato dal Ministero della Salute. Nell'ambito di questo progetto è stato precedentemente sviluppato il database per la raccolta dei dati retrospettivi dei pazienti volto alla valutazione dell'uso della terapia enzimatica sostitutiva. Durante l'anno si è concluso l'inserimento dei dati da parte dei centri aderenti al progetto ed è stata sviluppata l'interfaccia web per l'inserimento dei questionari prospettici. Il progetto si è concluso.
 - E-rare2 (www.erare.eu). Nell'ambito del progetto E-Rare2, è stato scritto un report con i risultati ottenuti nell'ambito dello studio condotto precedentemente per analizzare i sistemi di finanziamento della ricerca sulle malattie rare (in cfr con la ricerca biomedica) nei vari Paesi europei e non.
 - Inoltre, è stato organizzato a Roma il meeting finale del progetto in cui sono stati presentati i risultati ottenuti dai vari workpackages durante tutto il progetto (30 ottobre 2014, ISS, Roma).
- Attività istituzionali
- Designazione esperto per *site visit* Commissione Ministero Salute in ordine al procedimento di conferma del carattere scientifico dell'Istituto Neurologico Casimiro Mondino 22 aprile 2014.
 - Relazione sull'ammissibilità dell'emendamento sostanziale alla sperimentazione clinica ai sensi del DPR 439/2001, del DL.vo 211/2003, del DL.vo 200/2007 e della Legge 189/2012.

Descrizione dei Reparti

Reparto Farmaci orfani

La missione del Reparto consiste nello sviluppo di modelli di sperimentazione clinica e medicina traslazionale, sorveglianza dei farmaci orfani, identificazione dei bisogni terapeutici e monitoraggio dell'accessibilità ai farmaci orfani.

L'attività del Reparto si è, dunque, articolata nei seguenti punti:

- Registro Nazionale Farmaci Orfani
Attivato, su richiesta dell'AIFA, il Registro Nazionale Farmaci Orfani a partire dal 2006, ideato per monitorare i farmaci orfani autorizzati a livello dell'EMA e rimborsati dall'SSN.
Il Registro è uno strumento sinora inedito in Italia e in Europa, istituito per fornire uno strumento per studi di patologie con presentazione clinica eterogenea per cui i trials clinici sono più difficili da effettuare e per cui è più difficile identificare end points clinici di efficacia. Inoltre, il Registro mira a monitorare l'appropriatezza d'uso dei farmaci orfani immessi in commercio considerando le limitate informazioni sulle modalità di somministrazione di tali farmaci.
- TEDDY (*Task Force for the Development of Drug in the Young*) è un Network di eccellenza finanziato dalla Commissione Europea, ha l'obiettivo generale di promuovere la disponibilità di farmaci pediatrici sicuri ed efficaci. Il Centro Nazionale è leader del Workpage "Rare Diseases and orphan drugs".

Rapporti ISTISAN 16/17

- Sito web dedicato alle malattie rare e farmaci orfani

Il sito web e i sottositi in esso contenuti, fornisce informazioni costantemente aggiornate su: malattie rare; farmaci orfani; rete nazionale dei presidi / centri per la diagnosi e cura; Associazioni di pazienti; malformazioni congenite e prevenzione primaria di alcune di esse; linee guida per la gestione clinica dei pazienti; test genetici; medicina narrativa.

Reparto Marcatori molecolari e modelli biologici

Il Reparto svolge attività di ricerca volta all'individuazione di marcatori biologici nelle malattie rare. La caratterizzazione di marcatori nuovi e/o più efficaci, attraverso lo sviluppo di nuovi approcci sperimentali che si avvalgono di tecniche innovative e ad alto profilo tecnologico, è di prioritaria importanza per una rapida diagnosi nelle malattie rare. Ad oggi, infatti, circa il 30% delle malattie rare manca ancora di una diagnosi certa. Il Reparto è coinvolto in numerosi progetti di ricerca, che prevedono la collaborazione con clinici e gruppi universitari.

Reparto Prevenzione, sorveglianza, formazione e informazione

Il Reparto ha una composizione di personale costituita da medici, biologi, psicologi, esperti in comunicazione socio-assistenziale, con competenze in counseling, salute pubblica e management delle malattie rare, malformazioni congenite e screening neonatale esteso, che consente lo sviluppo di molteplici attività nell'ambito della prevenzione, epidemiologia, linee guida e gestione di progetti collaborativi complessi. L'attività è rivolta in particolare alla gestione di progetti nazionali e internazionali, informazione, comunicazione e formazione.

Reparto Test genetici

La missione del Reparto consiste nell'identificare marcatori genetici diagnostici e prognostici in patologie rare e nel migliorare la qualità dei test genetici utilizzati nella pratica clinica. L'attività del Reparto è principalmente focalizzata sul Controllo Esterno di Qualità dei Test Genetici. L'uso dei test genetici, in questi ultimi anni, è stato introdotto rapidamente dal laboratorio di ricerca alla pratica clinica.

Il CNMR dell'ISS dedica da tanti anni un particolare attenzione a questa tematica sia mediante la partecipazione attiva a Gruppi di lavoro nazionali e internazionali (*Cytogenetics European Quality Assessment scheme, European Molecular Quality Network, OECD*), sia realizzando nel 2001 il Programma Nazionale di Assicurazione di Qualità dei test genetici.

Tale programma comprende schemi di citogenetica classica, diagnosi prenatale, postnatale e oncologica e di genetica molecolare (gene APC, beta-talassemia, X-Fragile e fibrosi cistica (<http://www.iss.it/cnmr/tege/index.php?lang=1>)).

Nel 2009 la suddetta attività di controllo dei test genetici è stata riconosciuta come servizio reso a terzi a pagamento (DPR del 23/07/2009 pubblicato su *Gazzetta Ufficiale* n.199 del 28/08/2009) e la partecipazione è aperta sia a laboratori pubblici che privati.

Rapporti ISTISAN 16/17

ORGANISMO NOTIFICATO PER I DISPOSITIVI MEDICI E LA VALUTAZIONE DEI COSMETICI (ONDICO)

L'Organismo Notificato per i dispositivi medici e la valutazione dei cosmetici (ONDICO) è stato istituito in base alla deliberazione n. 7 del CdA dell'ISS del 26/5/2011.

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

- Certificazione di dispositivi medici ai sensi della Direttiva 93/42/CEE. La certificazione CE, rilasciata a seguito di valutazioni tecnico-scientifiche, è l'autorizzazione che consente la commercializzazione dei dispositivi medici in tutti i Paesi della UE, essendo l'ISS Organismo Notificato dal Governo Italiano alla CE. Vengono curati gli scambi di informazioni ed esperienze con altri Organismi Notificati così come sollecitato dalla Direttiva e vengono curati i rapporti con le Associazioni di Categoria. Vengono organizzati eventi formativi sul settore dei dispositivi medici.
- Il Centro Nazionale ONDICO non svolge attività relativa ai dispositivi impiantabili attivi né alle valvole cardiache.
- Attività di ricerca nei settori della contraffazione cosmetica, cosmetotessili, cosmetici per animali, assorbenti, e relative pubblicazioni.
- Valutazione di problematiche connesse ai prodotti utilizzati presso centri estetici e centri per la cura del corpo, nonché ai settori di grande rilevanza non ancora oggetto di specifici regolamenti, quali: tatuaggi, piercing, prodotti per innesti sottocutanei.
- Supporto al Ministero della Salute in merito a problematiche riguardanti prodotti quali cosmetici, e dispositivi utilizzati anche nel settore veterinario, integratori alimentari e farmaci in situazioni di border line con i dispositivi medici.
- Formazione interna ed esterna mirata alle strutture sanitarie, alle Università, alle Scuole di Specializzazione e Istituti di formazione.

L'ONDICO è articolato in tre settori:

- Settore I. Organismo Notificato per i dispositivi medici (O.N. 0373)
- Settore II. Unità di Valutazione Cosmetici (UNIVACO)
- Settore III. Prodotti di interesse per la salute pubblica (tatuaggi e *piercing*).

Resoconto attività 2015

Settore I

- Attività connesse agli adempimenti previsti dall'ONDICO come sezione dell'Organismo Notificato e sulle problematiche dei dispositivi medici:
 - Certificazioni di circa 280 aziende di fabbricanti di dispositivi medici previa visite ispettive e dei relativi prodotti a seguito di valutazioni dei fascicoli tecnici (circa 1000-1500). Sono pervenute all'ONDICO 711 nuove richieste di certificazioni CE e sono stati emessi 674 certificazioni CE (attività tariffata) e 146 approvazioni di modifiche (attività tariffata). L'ONDICO ha svolto 148 verifiche ispettive in Italia e all'estero (attività tariffata). Tutte queste attività dell'ONDICO si sono svolte sulla base del sistema di gestione della Qualità. La sezione ONDICO è stata ispezionata

Rapporti ISTISAN 16/17

dagli ispettori del Ministero della Salute che hanno verificato l'intero sistema di Qualità.

- Attività di formazione e aggiornamento di ispettori e valutatori presso strutture Sanitarie, Università, Scuole di formazione ecc.
- Partecipazione a riunioni e commissioni presso il Ministero della Salute (Commissione Pubblicità) e in ambito europeo;
- Svolgimento di attività di docenza presso università, società scientifiche e strutture sanitarie.
- Svolgimento di attività di studio nell'ambito delle convenzioni stipulate fra ISS e Ministero della Salute. In particolare, sono proseguite le attività delle 10 convenzioni già in essere, anche in collaborazione le Università di Milano e Catania.
- Sono stati avviati gli studi su nuove convenzioni stipulate.
- Sono state elaborate pubblicazioni scientifiche sui dispositivi medici.

Settore II

- Attività connesse agli adempimenti previsti dal Centro Nazionale ONDICO come unità cosmetica:
 - È proseguita l'attività dei gruppi di ricerca con personale interno ed esterno all'ISS sui settori i quali: contraffazione cosmetica, pubblicità cosmetica, cosmetotessile, prodotti cosmetici per animale, assorbenti igienici.
 - I risultati sono stati oggetto di pubblicazioni scientifiche, su riviste nazionale e internazionali, e di materiale divulgativo.
 - È continuata l'attività di cosmetovigilanza, svolta anche in collaborazione con altre strutture di questo Istituto, nel corso della quale sono state valutate diverse sostanze allergeniche e a potenziale attività allergogena emergente.
 - Sono stati analizzati assorbenti igienici femminili, le cui valutazioni chimiche e microbiologiche saranno oggetto di pubblicazioni. È stato, altresì, elaborato un questionario sulle norme igieniche che darà luogo ad una brochure informativa.
 - È stato elaborato un questionario sull'uso consapevole del cosmetico rivolto agli studenti per individuare abitudini errate che possono determinare reazioni avverse. In collaborazione con l'Università Cattolica di Roma è stato organizzato il Seminario "Controllo dei prodotti Cosmetici".
 - È stata svolta attività di studio in collaborazione con l'APPA di Bolzano e l'Università di Camerino, sui cosmetici per animali.

Settore III

- Prodotti di interesse per la salute pubblica: tatuaggi, trucco permanente e piercing.

È proseguita l'attività di studio e di comparazione sulle attività di tatuaggio in ambito europeo con la partecipazione ai lavori del *Subgroup Tattoos* del CSN. In particolare: partecipazione ai Meeting del CSN - *Subgroup Tattoos*, svolti presso il *Joint Research Centre* di Ispra il 20 aprile 2015 e l'11 novembre 2015. Il 6 maggio 2015: partecipazione al "High level meeting on tattoo inks' safety" - *Consumer Policy Network* (CPN), per rappresentare la posizione italiana in merito alla necessità di un'azione legislativa a livello dell'Unione europea sulla sicurezza dei tatuaggi.

Al fine di rispondere alle esigenze conoscitive in ambito italiano (Ministero della Salute, Ministero dello Sviluppo Economico) ed europeo (DG-SANCO Unit B3), ha svolto un'indagine sulla diffusione dei tatuaggi nella popolazione italiana, sui rischi per la salute, sul mercato dei prodotti per tatuaggio, sulla qualificazione professionale, ecc. Nell'ambito del "Project on tattoos and permanent make-up" affidato a JRC, la Sezione ha fornito i dati e le informazioni riguardanti le attività di tatuaggio e trucco permanente eseguite in Italia, rispondendo a vari questionari. Una parte di questi dati sono stati

Rapporti ISTISAN 16/17

pubblicati nel 2015 da JRC in un *Technical Report* dal titolo “Safety of tattoos and permanent make-up Compilation of information on legislative framework and analytical methods”.

Dal 28 al 30 aprile 2015 ha partecipato al *2nd European Congress on Tattoo and Pigment Research* a Brugge con 2 relazioni sull’esperienza italiana nella sicurezza dei tatuaggi e sulle nuove frontiere dei tatuaggi medici.

Ha organizzato il I Convegno Nazionale su “La pratica del Piercing” il 28 ottobre 2015 per verificare lo “Stato dell’arte” sugli aspetti regolatori, approfondire le conoscenze sulle tecniche di esecuzione, i materiali utilizzati e le complicazioni sito-specifiche, definendo, altresì, le peculiarità e le differenze tra l’attività di tatuatore e quella di piercier.

- Pareri 2015
 - European Commission, R: JRC project on tattoos : 2nd package questionnaire. Prot. 18/03/2015-0007536
 - ASL di Reggio Emilia, Richiesta informazioni inerenti le modalità di esecuzione PMU. Prot. 28/04/2015-0011924
- Convenzioni

Ha svolto le attività previste dalla Convenzione ISS/Ministero Salute: Studio sulla sicurezza delle pratiche relative ai tatuaggi come dispositivi medici, alla luce dei recenti sviluppi in ambito europeo nel settore del tatuaggio e PMU.
- Formazione
 - Docenze
 - o Corso “Tatuaggi Trucco Permanente e Piercing” c/o Azienda USL RMH, 26 marzo 2015, Albano Laziale (RM).
 - Partecipazione a congressi
 - o 2nd European Congress on Tattoo and Pigment Research, Pre-Congress Seminar on Coming Eu Regulations on Tattooing, 28 aprile 2015 Bruges, Belgio
 - o 2nd European Congress on Tattoo and Pigment Research, Session: Clinical Complications Of Tattooing. 29-30 aprile 2015 Bruges, Belgio
 - o XXXVI Congresso Nazionale SIME Sessione Tatuaggi: allergie, rischi, legislazione. Il parere del professionista. 15 maggio 2015 Roma
- Pubblicazioni scientifiche
- Partecipazione a commissioni internazionali
 - Partecipazione al *Meeting of the Consumer Safety Network, Subgroup Tattoos*
 - Partecipazione al *High level meeting on tattoo inks’ safety - Consumer Policy Network (CPN)*
 - Partecipazione al *Meeting of the Consumer Safety Network, Subgroup Tattoos, Joint Research Centre-Ispra.*

Rapporti ISTISAN 16/17

CENTRO NAZIONALE SANGUE

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

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

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

Rapporti ISTISAN 16/17

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

Resoconto attività 2015

Nel contesto degli impegni internazionali, il CNS ha preso parte, nell’ambito della Delegazione d’Italia composta dai Rappresentanti del Ministero della Salute, del Ministero Affari Esteri e della Rappresentanza Permanente d’Italia presso la WHO, al 136° *Executive Board* della WHO (26 gennaio – 3 febbraio 2015, Ginevra) proponendo e ottenendo l’adozione, in data 30 gennaio 2015, della proposta di Decisione su “Principles for global consensus on the donation and management of blood, blood components and medical products of human origin [EB136(2)]”. Nella produzione del documento, il CNS ha svolto un ruolo proattivo e definitivo dei contenuti dello stesso in stretta collaborazione con le altre parti istituzionali coinvolte.

In particolare, con la citata Decisione si è richiesto al Direttore Generale della WHO di lanciare ulteriori consultazioni con gli Stati membri e partner internazionali al fine di supportare lo sviluppo di un consenso globale, necessario per garantire la protezione dei diritti fondamentali dei donatori, sui principi etici che guidano la donazione e il *management* dei medicinali di origine umana destinati all’uso clinico, sui meccanismi di *good governance*, nonché sullo sviluppo di strumenti comuni per assicurare qualità, sicurezza, tracciabilità, accesso equo e disponibilità dei citati prodotti.

Nell’ambito delle funzioni del CNS, si descrivono di seguito le attività che hanno caratterizzato il 2015, per settore di afferenza.

Settore qualità e sistemi ispettivi

Il CNS ha costantemente sorvegliato lo stato di attuazione nazionale dell’ACSR del 16 dicembre 2010, con particolare riferimento alle date del 31 dicembre 2014, termine inizialmente previsto per il completamento delle procedure di accreditamento delle strutture trasfusionali (Legge 26 febbraio 2011 e DM 12 aprile 2012, recante “Modalità transitorie per l’immissione in commercio dei medicinali emoderivati prodotti dal plasma umano raccolto sul territorio nazionale”) e del 30 giugno 2015, termine di proroga successivamente concesso (DL.vo 192 del 31 dicembre 2014). La sorveglianza delle procedure di accreditamento, condotta in collaborazione con le SRC, inizialmente concentrata sul rispetto delle scadenze temporali, ha

Rapporti ISTISAN 16/17

successivamente contemplato anche il recupero dei provvedimenti di autorizzazione/accreditamento emanati dalle Regioni/PA e non ancora raccolti. La valutazione dei documenti ha permesso di rilevare l'elevata eterogeneità procedurale dei percorsi di verifica regionali.

Dopo il 30 giugno 2015, con la decadenza delle norme transitorie di cui al DM 12.04.2012 sopra citato, il CNS ha sviluppato un parallelo monitoraggio sugli esiti degli audit di parte seconda effettuati, secondo l'approccio di Good Manufacturing Practices (GMP), dalla Azienda Kedrion, titolare della lavorazione industriale del plasma italiano.

Nel secondo semestre 2015, un apposito gruppo di lavoro CNS ha partecipato alla revisione di livello europeo delle "Good practice guidelines for blood establishments and hospital blood banks required to comply with EU Directive 2005/62/EC". La proposta elaborata dal gruppo ha cercato di conciliare la specificità del processo trasfusionale con i rigidi spunti metodologici di ambito farmacologico dettati dalle GMP.

Nel corso del 2015, il CNS ha svolto una serie di attività finalizzate alla manutenzione dell'elenco nazionale dei valutatori per il sistema trasfusionale (VSTI), istituito con il Decreto del Ministero della Salute 26 maggio 2011 in applicazione dell'art. 2, comma 1-sexies, lettera a), del Decreto legge 29 dicembre 2010, n. 225, convertito in legge 26 febbraio 2011, n. 10.

Nel mese di novembre, il CNS ha richiesto alle regioni e PA di identificare un referente quale contatto per il CNS, in relazione alla gestione del suddetto elenco; le persone identificate avranno la funzione di riferimento per ogni comunicazione riguardante i VSTI (cambiamenti dei dati anagrafici e di contatto, aggiornamenti periodici sulle visite di verifica espletate, casi di sospensione temporanea, partecipazione dei VSTI agli obbligatori eventi di aggiornamento e verifica del mantenimento delle competenze, ecc.). Al fine di garantire la tracciabilità e l'aggiornamento costante delle informazioni inerenti ad ogni VSTI inserito nel suddetto elenco, il CNS predisporrà un apposito data-base, nel quale confluiranno i dati che il CNS ha cominciato a raccogliere, attraverso la richiesta ai VSTI di compilazione di apposite schede, dal mese di dicembre 2015.

In riferimento a quanto previsto dall'Allegato B dell'ACSR del 16 dicembre 2010 e dal DM del 26 maggio 2011, nel periodo compreso tra settembre e novembre 2015, il CNS ha organizzato quattro edizioni dell'"Evento di aggiornamento e verifica del mantenimento delle competenze dei Valutatori Nazionali del Sistema Trasfusionale Italiano (VSTI)". I suddetti eventi, realizzati in modalità blended (FAD + residenziale a Roma), hanno affrontato nuovi temi metodologici (tecniche di *risk assessment*) e normativi nazionali e europei, di impatto sulle verifiche ispettive istituzionali. Il CNS ha anche adottato ulteriori strumenti migliorativi in merito all'obiettività di verifica delle competenze VSTI, propedeutici all'aggiornamento periodico dell'elenco nazionale sopra accennato.

Nel corso dell'anno, il CNS ha inoltre organizzato una serie di eventi di formazione in modalità residenziale rivolti ai ST e alle UdR, con lo scopo di supportare i responsabili della garanzia della qualità e il personale individuato dalle suindicate strutture, nel consolidamento dei sistemi per la qualità attuati in riferimento all'ACSR del 16 dicembre 2010 e all'ACSR del 25 luglio 2012. I corsi sono stati realizzati con l'ausilio di collaboratori con esperienza sia in ambito trasfusionale che di sistemi qualità e hanno permesso l'approfondimento di alcuni temi che sono risultati essere particolarmente critici nel corso dell'implementazione dei sistemi di gestione della qualità.

In particolare, per quanto riguarda i ST, sono state realizzate due edizioni (a marzo e a maggio) del "Corso di aggiornamento sulla implementazione dei Sistemi di Gestione per la Qualità nei Servizi Trasfusionali", durante il quale sono stati approfonditi i seguenti temi: convalida dei processi, tecniche di *risk assessment*, controllo statistico di produzione degli emocomponenti, test di qualificazione biologica degli emocomponenti, regolamentazione dei

Rapporti ISTISAN 16/17

rapporti con le UdR afferenti ai ST e accordi tra le parti in caso di attività esternalizzate in relazione ai piani di razionalizzazione dei processi di produzione e dei processi diagnostici di qualificazione biologica degli emocomponenti previsti dalle Linee guida per l'Accreditamento dei ST.

Per quanto riguarda le UdR, sono state realizzate due edizioni (a marzo e ad aprile) del "Corso di aggiornamento sulla implementazione dei Sistemi di Gestione per la Qualità nelle Unità di Raccolta", durante il quale sono stati trattati i temi relativi alla elaborazione e gestione del sistema documentale per la qualità e di monitoraggio della qualità.

Nel corso del 2015, il CNS ha svolto altre attività, di seguito descritte, finalizzate a supportare le strutture trasfusionali italiane nell'adempimento degli obblighi, prescritti dalla normativa europea (nell'ambito della produzione di emocomponenti labili ad uso trasfusionale e di plasma umano come materia prima per la produzione di medicinali) e recepiti dall'ACSR del 16 dicembre 2010, in tema di convalida dei processi di erogazione del servizio, di qualificazione/convalida delle loro componenti critiche e di gestione controllata dei cambiamenti (*change control*).

In particolare, il CNS ha proseguito e concluso la collaborazione avviata alla fine del 2014 con la SRC del Friuli Venezia Giulia per l'implementazione del progetto "Ricognizione nazionale dello stato dell'arte della applicazione dei requisiti sulla convalida dei processi e delle procedure, con riferimento alla 'procedura di congelamento del plasma convalidata' presso le strutture trasfusionali. Supporto ai processi di convalida nelle Regioni italiane". Gli obiettivi conseguiti da questo progetto sono stati: l'effettuazione di una omogenea e completa ricognizione a livello nazionale del grado di effettiva applicazione delle prescrizioni relative alla convalida dei processi dei ST, con particolare riferimento alla procedura di congelamento del plasma destinato alla trasfusione e alla produzione di farmaci emoderivati, e il supporto alle Regioni italiane per la definizione e applicazione di un approccio metodologico condiviso all'effettuazione di studi convalida.

In accordo a quanto definito nell'Allegato A dell'ACSR del 16 dicembre 2010, i sistemi gestionali informatizzati (SGI) impiegati dai ST e dalle UdR devono essere convalidati prima dell'uso, sottoposti a controlli regolari di affidabilità e periodicamente sottoposti a manutenzione ai fini del mantenimento dei requisiti e delle prestazioni previsti. Nel corso del 2015, il CNS ha organizzato incontri con le principali ditte produttrici di tali sistemi al fine di concordare le modalità più idonee a garantire l'allineamento delle ST alle prescrizioni definite dalla normativa vigente in relazione a questo tema.

Nel 2015, la maggior parte delle Regioni/PA, in applicazione ai contenuti dell'ACSR del 16 dicembre 2010, ha realizzato i previsti percorsi ispettivi sulle strutture trasfusionali dei rispettivi territori. Per questa attività il CNS ha messo a disposizione delle Regioni, in difficoltà a costituire team di verifica autonomi o per situazioni di particolare criticità, propri valutatori qualificati, iscritti all'albo nazionale. Questa attività di supporto è stata richiesta in particolare, dalle regioni Calabria e Lazio. Per ciascuna visita, sono stati redatti report di verifica recanti le non conformità emerse, che sono state classificate, nel rispetto delle procedure regionali, in base alla loro gravità e rilevanza per la sicurezza dei pazienti, dei donatori, dei prodotti trasfusionali e degli operatori. Gli elaborati hanno fornito alle strutture lo strumento di orientamento per la pianificazione degli adeguamenti sulla base della gravità delle deviazioni riscontrate.

Il CNS è stato, inoltre, coinvolto, in qualità di organismo tecnico, in visite di verifica associate a misure di controllo a supporto delle regioni. Le visite hanno riguardato le regioni Calabria e Toscana e sono state condotte ai sensi del comma 4, dell'art. 5 del DL.vo 261/2007. Alcune di queste visite di verifica hanno riguardato segnalazioni di *pool* di plasma per frazionamento industriale rilevati positivi ai marcatori infettivi da parte della Azienda di frazionamento.

Rapporti ISTISAN 16/17

In relazione all'emergere di ripetuti casi di conferimento di unità di plasma contaminate alla lavorazione industriale, il CNS ha costituito il "Gruppo di lavoro plasma pool HCV-RNA positivi". Il settore è intervenuto nei lavori attraverso visite di verifica in loco e analisi della documentazione del caso, resa progressivamente disponibile dalla Regione coinvolta. Sono stati inoltre elaborati, quale supporto metodologico di approfondimento, un diagramma di Ishikawa per l'analisi teorico-sistematica delle possibili cause che hanno generato la positività dei lotti di plasma pool in esame, e un elenco dei punti particolarmente critici del processo in ordine al quale predisporre un chiarimento prioritario.

Il CNS si è reso disponibile a partecipare, con contributi individuali, in modalità residenziale o e-learning, a numerose iniziative di formazione e informazione sui temi della qualità e dei percorsi di accreditamento dei ST e delle UdR, promossi dalle Regioni, Aziende Sanitarie, Società scientifiche e Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue. In particolare, nel corso dell'incontro "L'accREDITamento istituzionale del Sistema Trasfusionale: un'esperienza che unisce l'Italia", organizzato dalle Regioni Emilia Romagna e Toscana in collaborazione con le Associazioni di Volontariato, il CNS si è confrontato con gli altri attori del sistema sulle dinamiche e gli effetti, sul territorio nazionale, del percorso di qualificazione delle strutture trasfusionali di cui all'ACSR del 16 dicembre 2010.

Nel 2015, gli ambienti della *Community web-based* dedicata ai VSTI (progetto Emoqual "Supporto dei nuovi percorsi di autorizzazione all'esercizio e accreditamento istituzionale dei Servizi trasfusionali e delle Unità di Raccolta del sangue e degli emocomponenti") sono stati aggiornati a fronte dell'evoluzione dei percorsi ispettivi e della programmazione dei nuovi eventi di formazione, nonché mettendo a disposizione materiale didattico scientifico e normativo aggiornato. Sulla piattaforma NSIS del Ministero della Salute, la Community ha consentito uno spazio di discussione e di consultazione a tutti gli iscritti all'elenco di cui al Decreto Direttore CNS Prot. n. 1909 del 15 ottobre 2014. I VSTI, dotati di credenziali controllate e periodicamente rinnovate, hanno frequentato la piattaforma sulla base di esigenze individuali relative all'impegno ispettivo, di ambito regionale e formativo. Le discussioni al forum si sono concentrate sulla corretta interpretazione di alcuni requisiti dell'ACSR del 16 dicembre 2010 e dell'ACSR del 25 luglio 2012. Moderatore del forum è stato il CNS, che ha inoltre elaborato, su alcune tematiche, pareri tecnici basati su evidenze scientifico-normative.

La Community consente indirettamente al CNS un punto di osservazione sulle competenze dei VSTI e sui percorsi di verifica regionali e si presta alla raccolta di valutazioni/suggerimenti degli utenti su temi specifici (es. in merito alla manutenzione evolutiva dell'ACSR del 16 dicembre 2010). I contenuti dei due ACSR sopra citati hanno motivato quesiti di chiarimento, presso il CNS, anche da parte di SRC, professionisti, Associazioni di volontariato. Le risposte formali sono state elaborate armonizzandole nei contenuti e nel rigore metodologico con gli analoghi pareri tecnici forniti ai VSTI.

Alla fine del 2015, il CNS e le regioni Toscana ed Emilia Romagna hanno avviato un confronto sulla ipotesi di sviluppo della seconda fase del progetto REQST "Ricognizione nazionale dello stato dell'arte dell'applicazione dei requisiti di tracciabilità delle informazioni e di identificazione univoca del donatore e delle unità di sangue ed emocomponenti presso le UdR associative e presso le AO dei servizi trasfusionali, delle dotazioni tecnologiche esistenti presso le stesse e dell'implementazione dei nuovi requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi delle Strutture Trasfusionali (ex artt. 19 e 20 Legge n. 219 del 21 ottobre 2005)". La Regione Toscana, con ruolo di referente di progetto, ha in corso le procedure amministrative per una sua attuazione a partire dal 2016.

Nel 2015 il CNS ha completato i lavori per la revisione e aggiornamento dell'ACSR del 20 marzo 2008 (Rep. atti 115/CSR), ai sensi dell'art. 6, comma 1, lettera b, relativo alla stipula di convenzioni tra Regioni, PA e Associazioni e Federazioni di donatori di sangue. L'attività è

Rapporti ISTISAN 16/17

stata svolta da un gruppo di lavoro istituito *ad hoc*, composto da rappresentanti delle SRC e delle Associazioni, che sotto il coordinamento del CNS si è incontrato più volte per condividere la revisione finale dello schema-tipo di convenzione, proposta all'approvazione del Ministero della Salute.

Nel secondo semestre 2015, in considerazione della necessità di predisporre un piano di preparazione e risposta del sistema trasfusionale nazionale in caso di maxi-emergenza, il CNS, su richiesta della Direzione della Prevenzione sanitaria del MS, ha elaborato un piano strategico per la mobilitazione di emocomponenti labili nel caso in cui si verificano eventi caratterizzati da fabbisogni trasfusionali straordinari. Tale piano ha previsto la predisposizione di una specifica piattaforma di SISTRA, che è stata attivata in data 30 dicembre 2015, nella quale le regioni hanno cominciato ad inserire i dati relativi alle scorte di emocomponenti labili disponibili a livello regionale per la gestione delle maxi-emergenze. Il CNS ha contestualmente cominciato ad elaborare la procedura interna di gestione delle maxi-emergenze.

Nel corso dell'anno, il CNS ha proseguito le attività previste per la progettazione del Sistema di gestione per la qualità, sulla base della norma UNI EN ISO 9001. Le attività di progettazione hanno dovuto tenere conto di una serie di recenti modifiche organizzative, introdotte presso il Centro stesso, e della recente revisione della norma di riferimento.

Settore coordinamento Italian Cord Blood Network (ITCBN)

Il CNS ha svolto il coordinamento della Rete nazionale delle Banche di sangue cordonale (ITCBN), in cooperazione con il CNT per gli ambiti di competenza, attraverso incontri periodici in modalità audio conferenza e on-site. Le tematiche affrontate sono state oggetto di ulteriore approfondimento nell'ambito della consueta riunione tecnica annuale che si è svolta nel mese di giugno a Firenze.

Nell'ambito della riunione sono state presentate le attuali linee di tendenza della comunità scientifica in tema di trapianto del sangue cordonale, che hanno imposto alla rete italiana una profonda riflessione sul tema della sostenibilità. Tema determinante è stato anche quello relativo agli impieghi alternativi del sangue cordonale, che offrono alla rete l'opportunità di riconfigurarsi e di sostenersi con attività produttive e cliniche nell'ambito della medicina rigenerativa.

È stato trattato il tema della definizione di Linee guida per la gestione della donazione di sangue del cordone ombelicale a scopo dedicato. Le indicazioni proposte da un apposito gruppo di lavoro sono state condivise dalla rete in occasione della riunione tecnica annuale. Tali indicazioni sono state successivamente riferite alla Commissione nazionale per la valutazione delle richieste di conservazione del sangue cordonale al di fuori delle indicazioni consentite dalle norme (Commissione Dedico), che le ha accolte e ritenute congrue. Nell'ambito delle linee guida si sottolinea la restrizione dello stato di "consanguineo" solo ai fratelli/sorelle del nascituro e non più ai genitori come precedentemente stabilito, sulla base della revisione della letteratura scientifica ad oggi disponibile e sulla base dell'evidenza che nessuna unità raccolta con queste finalità è stata mai utilizzata ai fini di trapianto.

Nell'ambito degli impieghi alternativi, il CNS ha coordinato la produzione multicentrica di concentrato piastrinico da sangue cordonale (CBPG) finalizzata alla produzione di gel piastrinico da impiegare nella riparazione delle ferite difficili e delle ulcere. La produzione ha coinvolto 14 banche della rete italiana ed è stata effettuata secondo un protocollo operativo unico, standardizzato e convalidato. Il CNS ha successivamente coordinato un trial clinico randomizzato e controllato, iscritto a Clinicaltrial.gov, per il trattamento delle ulcere del piede diabetico. Il trial ha coinvolto 8 centri clinici collegati ad altrettante 8 delle 14 banche produttrici.

Rapporti ISTISAN 16/17

Nel corso del 2015 il CNS ha raccolto i risultati del progetto di analisi dei costi delle attività di raccolta, bancaggio, conservazione e distribuzione delle unità di sangue cordonale ai fini di trapianto. I risultati, ottenuti da 8 banche, campione rappresentativo della rete nazionale, sono stati elaborati all'interno di un apposito gruppo di lavoro attraverso la metodologia della standardizzazione, producendo le evidenze scientifiche su quali siano le aree di attività gravate dai maggiori costi e su quali possano essere, di conseguenza, le scelte strategiche da intraprendere per rendere sostenibile la rete italiana alla luce delle risorse disponibili.

In relazione al mantenimento dei più elevati livelli di qualità operativa nelle attività di processazione del sangue cordonale, il CNS ha finanziato e coordinato attraverso la Banca di sangue cordonale della Regione Emilia-Romagna (ER-CCB) lo svolgimento di esercizi VEQ per tutte le banche della rete ITCBN per l'anno 2015, i cui risultati sono stati discussi nella riunione tecnica annuale.

Il CNS ha coordinato la raccolta trimestrale dei dati di attività delle banche cordonali italiane attraverso la piattaforma dedicata su SISTRA. Sono stati inoltre pianificati sviluppi evolutivi della stessa piattaforma al fine di centralizzare la raccolta anche dei dati riguardanti gli incidenti ed eventi avversi gravi riferibili ai processi erogati dalle banche. Tali sviluppi dovranno essere resi compatibili con i debiti informativi verso il Registro Nazionale Donatori di Midollo Osseo (*Italian Bone Marrow Donor Registry, IBMDR*).

Nell'ambito delle attività di vigilanza dei Programmi di Trapianto ematopoietico, il settore ha fornito la sua collaborazione al CNT, in termini di progettazione, docenze e tutoraggio, per la realizzazione di due corsi di aggiornamento degli ispettori nazionali. Sono stati realizzati due corsi residenziali di due giorni, preceduti da una piattaforma e-learning, su temi di particolare rilevanza per le verifiche di conformità dei Programmi Trapianto. Sempre nell'ambito delle attività di trapianto di cellule staminali emopoietiche da donatore unrelated, il CNS ha continuato a svolgere attività di verifica documentale dei Registri Regionali (RR) e dei Centri Donatori (CD) afferenti all'IBMDR, in qualità di membro di una apposita commissione. Tale attività è ancora in fase di svolgimento.

Settore sicurezza trasfusionale

Nell'ambito del perseguimento della qualità e della sicurezza trasfusionale, il settore, attraverso la stretta collaborazione con il Centro Valutazione prodotti immunobiologici (CRIVIB) dell'ISS, ha coordinato, anche per l'anno 2015, gli esercizi di VEQ dei test di screening per le malattie infettive trasmissibili con la trasfusione (HBV, HIV, HCV, sifilide, WNV). Per gli esercizi VEQ NAT è stata registrata la partecipazione di 123 laboratori, di cui 68 ST italiani, 51 ST esteri, 3 laboratori clinici e un Laboratorio QC afferente a una Ditta produttrice di emoderivati. La performance complessiva è stata buona. Allo Schema VEQ SIERO, dedicato allo screening dei marcatori sierologici anti-HCV, anti-HIV, HBsAg e anti-Treponema, hanno partecipato un totale di 120 laboratori italiani.

Allo Schema VEQ WNV RNA dedicato ai laboratori che eseguono il saggio NAT per lo screening del plasma per la ricerca di WNV RNA hanno partecipato un totale di 29 laboratori, 26 italiani e 3 esteri.

Il CNS ha partecipato ai tavoli tecnici con i servizi di sanità pubblica e di sanità veterinaria delle Regioni Emilia-Romagna, Lombardia, Veneto, Friuli Venezia Giulia e Sardegna, finalizzati a delineare i provvedimenti per la prevenzione della trasmissione trasfusionale del *West Nile Virus* (WNV). Sulla base dell'esperienza maturata negli anni precedenti, è stato deciso di avviare lo screening NAT sulle donazioni di sangue ed emocomponenti a partire dalla prima segnalazione di circolazione virale confermata, raccolta attraverso la sorveglianza integrata entomologica, dell'avi-fauna selvatica e dell'uomo. A questo piano hanno aderito le regioni sopra indicate, previa valutazione da parte del CNS dell'esistenza di piani strutturati in

Rapporti ISTISAN 16/17

modo conforme a quelli già sperimentati in Emilia-Romagna. Questa modalità operativa ha consentito, in alcune regioni, da un lato di posticipare l'introduzione del NAT testing rispetto alla data del 1 luglio con risparmio di risorse, e dall'altro di anticipare l'intercettazione di alcuni donatori positivi, prevenendo una potenziale trasmissione trasfusionale del virus. L'andamento dell'endemia da WNV nella stagione 2015 ha confermato lo spostamento dell'epicentro dell'outbreak verso ovest. Il piano nazionale di sorveglianza del WNV è stato comunicato in sede europea nelle riunioni periodiche delle Autorità Competenti per il settore trasfusionale degli Stati membri. Il CNS ha inoltre costantemente monitorato l'andamento dell'outbreak a livello europeo ed extra-europeo per fornire tempestivamente le indicazioni alla rete trasfusionale italiana, ed ha prontamente segnalato i riscontri di circolazione del virus nelle province italiane agli Stati membri attraverso l'utilizzo della piattaforma europea RAB (*Rapid Alert Blood*).

Il CNS ha supportato il Ministero della Salute nell'iter di revisione dei Decreti Ministeriali del 3 marzo 2005 attraverso il coordinamento di riunioni successive della Consulta tecnica per le attività trasfusionali. Il testo definitivo del decreto ex art. 21 della Legge 219/2005 e dei 12 allegati tecnici che ne costituiscono parte integrante, è stato sottoposto al vaglio del Garante, con il quale il CNS ha avuto ripetuti incontri. Il testo del Decreto è poi stato pubblicato in data 28 dicembre 2015 (Decreto 2 novembre 2015 "Disposizioni in tema di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti").

Nell'ambito del miglioramento della compliance dei donatori di sangue alle procedure di selezione, basate sulla auto-compilazione del questionario anamnestico pre-donazione, il CNS ha coordinato uno studio prospettico multicentrico, in collaborazione con il Centro Operativo AIDS (COA) dell'ISS, volto a valutare l'utilità di un nuovo questionario anamnestico, più particolareggiato rispetto alle domande riguardanti i comportamenti sessuali a rischio, nell'identificare quei comportamenti sessuali a rischio di trasmissione delle malattie sessualmente trasmesse, con particolare riferimento all'AIDS. Lo studio ha fornito l'evidenza che i donatori devono migliorare il grado di conoscenza e consapevolezza in questa materia e che il sistema trasfusionale si deve dotare di strumenti adeguati allo scopo. I risultati dello studio sono stati presentati in occasione di un convegno dedicato presso l'ISS e sono stati oggetto di una pubblicazione scientifica.

Settore emovigilanza

I dati relativi all'attività di emovigilanza 2014, raccolti a livello nazionale secondo lo standard informativo SISTRA entro marzo 2015, sono stati elaborati, presentati e discussi in appositi incontri organizzati con le SRC e le associazioni di volontariato dei donatori di sangue. I dati nazionali sono stati inseriti nel database *International Surveillance of Transfusion-Associated Reactions and Events* (ISTARE) dello *International Haemovigilance Network*, nel report template *Serious Adverse Reactions and Events* (SARE) della Commissione Europea, nel survey dello *European Directorate for the Quality of Medicine* (EDQM) del Consiglio d'Europa. Nell'ambito dell'emovigilanza le reazioni più frequentemente segnalate sono state le reazioni febbrili non emolitiche (38,5%) e le reazioni allergiche solo con sintomi cutaneo-mucosi (26,6%). L'8,8% è rappresentato da reazioni che coinvolgono l'apparato respiratorio. Le reazioni indesiderate alla donazione allogenica segnalate sono state 6.448 di cui 955 severe, pari rispettivamente a 1 ogni 488 donazioni e 1 ogni 3.293 donazioni. Si conferma la più elevata frequenza di reazioni in occasione delle donazioni in aferesi rispetto alle donazioni di sangue intero. Il tipo di reazione più frequentemente segnalato è la reazione vaso-vagale di tipo immediato (69,6%), di cui tuttavia solo il 5,8% è indicato come severo. Per quanto riguarda la sorveglianza delle malattie infettive trasmissibili con la trasfusione di sangue ed emocomponenti, oltre al calcolo dell'incidenza e della prevalenza per 100.000 donatori, per

Rapporti ISTISAN 16/17

ogni infezione è stata eseguita un'analisi sui donatori positivi per caratteristiche anagrafiche (sesso, età, nazionalità) e categoria del donatore (*first time o repeat tested*), sulle metodiche impiegate nello screening e sui fattori di rischio infettivo. 1.992 donatori sono risultati positivi ai marcatori delle malattie trasmissibili con il sangue e emocomponenti: 819 per HBV (*Hepatitis B Virus*) (40,7%), 385 per HCV (*Hepatitis C Virus*) (19,2%), 130 per HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) (6,5%) e 676 per TP (*Treponema pallidum*) (33,6%). La prevalenza e l'incidenza delle infezioni da HIV, HCV, HBV e TP nei donatori, calcolate secondo quanto prescritto dall'EMA, sono molto basse. L'infezione da HBV ha la più elevata prevalenza e incidenza.

È stato istituito, con Decreto del Direttore del CNS - Prot. n. 0629.CNS.2015, il Gruppo di Lavoro (GdL) nazionale di Emovigilanza, dedicato al miglioramento della qualità delle segnalazioni in SISTRA in aderenza alle direttive europee. Sono stati messi a punto degli strumenti per facilitare l'individuazione del livello di gravità da attribuire agli effetti indesiderati nei riceventi e alle reazioni indesiderate alla donazione e per la corretta diagnosi differenziale tra *Transfusion Related Acute Lung Injury* (TRALI), *Transfusion Associated Circulatory Overload* (TACO) e *Transfusion Associated Dyspnoea* (TAD). È stata inoltre analizzata la possibilità di potenziare la corretta segnalazione degli incidenti gravi e, in particolare, dell'errore umano sia quando all'errore non segue alcuna trasfusione di emocomponenti sia quando la successiva trasfusione ha comportato o meno reazioni nel ricevente. I risultati dello studio sono stati discussi davanti ai responsabili dell'emovigilanza dei ST e delle regioni nei Corsi di aggiornamento professionali per i referenti SISTRA, organizzati dal CNS.

Il CNS è partner del progetto internazionale "Notify", coordinato dal Centro Nazionale Trapianti, per la parte relativa al sangue e agli emocomponenti. Nell'ambito del progetto il CNS ha partecipato con suoi rappresentanti agli incontri di lavoro organizzati nel corso del 2015.

Settore ricerca e formazione

Nel corso del 2015 sono iniziate o proseguite le attività inerenti i seguenti progetti:

- Progetti di carattere scientifico e tecnologico:
 - Studio multicentrico "*In vitro* and *in vivo* studies on a new blood component: platelet gel from cord blood (CBPG)", studio clinico controllato e randomizzato che vede coinvolte banche di sangue cordonale e unità cliniche allo scopo di confrontare l'efficacia di un nuovo emocomponente ad uso non trasfusionale (CBPG) vs. gold standard terapeutici;
 - "Sorveglianza delle malattie trasmissibili con la trasfusione: studio delle caratteristiche cliniche, virologiche e molecolari della fase acuta delle infezioni da HIV, HCV e HBV e delle infezioni occulte da HBV nella popolazione dei donatori di sangue", in collaborazione con la Società Scientifica SIMTI;
 - Progetti di cooperazione internazionale a carattere scientifico e umanitario ai fini di un utilizzo etico e razionale delle eccedenze di Fattore VIII da plasma nazionale, in collaborazione con la Fondazione IRCSS Ca' Granda, Ospedale maggiore Policlinico Milano;
 - Studio prospettico tra i donatori di sangue in Italia: comportamenti a rischio di infezione da HIV e qualità delle informazioni fornite dai donatori durante la fase di selezione. In collaborazione con il Centro Operativo AIDS COA ISS;
 - Progetto nazionale per la revisione delle pratiche cliniche di pre-ospedalizzazione (anemia clinics) con coinvolgimento dei ST e verifica dello stesso mediante applicazione pratica (Patient Blood Management). In collaborazione con principali Società Scientifiche (SIMTI, SIARTI, ANMDO) ed esperti (coagulazione ed emostasi, ortopedia).

Rapporti ISTISAN 16/17

- Progetti di carattere scientifico e tecnologico in collaborazione con l'ISS:
 - Progetto di sorveglianza epidemiologica in collaborazione con il Dipartimento di Biologie cellulari e neuroscienze e con le SRC relativo alla verifica della trasmissibilità trasfusionale della MCJ sporadica;
 - Progetto "La qualità delle tecniche sierologiche e di amplificazione genomica finalizzate alla qualificazione biologica dei prodotti ad uso trasfusionale: organizzazione di Programmi VEQ e allestimento di preparazioni di riferimento" in collaborazione con il CRIVIB dell'ISS. Gli obiettivi del progetto sono: a) produrre e distribuire alle ST preparazioni di riferimento per la NAT (HIV-1 RNA, HCV RNA, HBV DNA) e per i saggi sierologici (anti-HIV1, anti-HCV, anti-TP e HBsAg); b) organizzare Programmi VEQ destinati alle strutture trasfusionali che eseguono test sierologici e/o molecolari per la convalida delle unità di sangue ed emocomponenti: VEQ per i marcatori sierologici anti-HCV, anti-HIV1-2, HBsAg e anti-Treponema e VEQ per i marcatori molecolari HCV RNA, HIV RNA ed HBV DNA.
- Progetti gestionali:
 - Analisi dei costi complessivi e dettagliati di gestione di una banca di sangue del cordone ombelicale sulla base di un'indagine puntuale di un numero significativo di banche del network, mirata ad evidenziare le voci di costo che maggiormente si differenziano tra le banche. In collaborazione con "Sapienza" Università di Roma, Facoltà di Economia e commercio;
 - Definizione di un costo standard e del prezzo unitario di cessione tra aziende sanitarie e tra regioni delle unità di sangue, dei suoi componenti e dei farmaci plasmaderivati prodotti in convenzione. In collaborazione con l'Università Cattolica del Sacro Cuore – Alta Scuola di Economia e management dei sistemi sanitari;
 - Progetto Tracciabilità mirato ad effettuare una ricognizione nazionale dell'applicazione dei requisiti di tracciabilità delle informazioni e di identificazione univoca del donatore e delle unità di sangue ed emocomponenti presso le unità di raccolta associative e presso le articolazioni organizzative dei ST, delle dotazioni tecnologiche esistenti presso le stesse e dell'implementazione dei nuovi requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi dei ST. In collaborazione con le SRC delle Regioni Emilia Romagna e Toscana;
 - Progetto di *Full Health Technology Assessment* sulle metodiche di inattivazione dei patogeni nel plasma fresco congelato ad uso trasfusionale. In collaborazione con l'Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari dell'Università Cattolica del Sacro Cuore e con l'Unità di Valutazione delle Tecnologie (UVT) del Policlinico universitario A. Gemelli;
 - Progetto di revisione e aggiornamento dell'ACSR 20 marzo 2008 (Rep. Atti 115/CSR) recante i principi generali e i criteri per la regolamentazione dei rapporti tra Regioni e PA e le Associazioni e Federazioni di donatori di sangue. Nell'ambito del progetto saranno inoltre aggiornate le quote di rimborso per le attività associative e le attività di raccolta spettanti alle Associazioni e Federazioni di donatori di sangue, di cui all'allegato A del suddetto ACSR;
 - Studio di nuovi mezzi di comunicazione digitale per la divulgazione della cultura della donazione, in collaborazione con il Politecnico di Milano – Dipartimento di Elettronica, informazione e bioingegneria. Obiettivi perseguiti dal progetto sono la formulazione, implementazione e conduzione di programmi e/o progetti condivisi e finalizzati alla promozione della donazione volontaria, anonima, gratuita, consapevole e periodica del sangue e degli emocomponenti e della ricerca ad essa connessa;

Rapporti ISTISAN 16/17

- Metodi e strumenti per la gestione della compensazione intraregionale di emocomponenti e plasmaderivati, in collaborazione con l'Azienda Regionale Emergenza Urgenza (AREU) di Milano.

Per quanto riguarda l'attività di formazione, nell'anno 2015 sono stati organizzati i seguenti incontri:

- Convegni e workshop:
 - Donazione del sangue e comportamenti a rischio che incidono sulla sicurezza trasfusionale, un percorso per il miglioramento della qualità delle informazioni fornite dal donatore in collaborazione con Centro Operativo AIDS – Dipartimento di malattie infettive parassitarie e immunomediate;
 - La sorveglianza delle sostanze di origine umana: il sistema di Emovigilanza italiano e il progetto Notify in collaborazione con Centro Nazionale Trapianti;
 - *The Italian Platelet Technology Assessment Study (IPTAS): safety, efficacy, anti-HLA alloimmunization and acute transfusion reactions in onco-hematology recipients of platelets treated with two photo-chemical pathogen inactivation procedures and tested for quality by proteome analysis;*
 - Conclusione e prospettive del percorso di qualificazione del sistema trasfusionale italiano in collaborazione con la Direzione generale della prevenzione del MS.
- Corsi di formazione:
 - I Corso di aggiornamento professionale per i referenti SISTRA;
 - II Corso di aggiornamento sulla implementazione dei Sistemi di gestione per la qualità nei Servizi Trasfusionali;
 - I Corso di aggiornamento sulla implementazione dei Sistemi di gestione per la qualità nelle Unità di Raccolta del sangue e degli emocomponenti;
 - II Corso di aggiornamento sulla implementazione dei Sistemi di gestione per la qualità nelle Unità di Raccolta del sangue e degli emocomponenti;
 - II Corso di aggiornamento sulla implementazione dei Sistemi di gestione per la qualità nei Servizi Trasfusionali;
 - Valutatori nazionali del Sistema Trasfusionale: evento di aggiornamento e verifica del mantenimento delle competenze (modulo e-learning);
 - Valutatori nazionali del Sistema Trasfusionale: I evento residenziale di aggiornamento e verifica del mantenimento delle competenze;
 - II Corso di aggiornamento professionale per i referenti SISTRA;
 - Valutatori nazionali del Sistema Trasfusionale: II evento residenziale di aggiornamento e verifica del mantenimento delle competenze;
 - Valutatori nazionali del Sistema Trasfusionale: III evento residenziale di aggiornamento e verifica del mantenimento delle competenze;
 - Valutatori nazionali del Sistema Trasfusionale: IV evento residenziale di aggiornamento e verifica del mantenimento delle competenze.

Settore plasma e plasmaderivati

Nell'ambito dei compiti assegnati al CNS dalla normativa e con particolare riferimento ai progetti di ricerca avviati dal Centro, il settore plasma e plasmaderivati ha condotto le seguenti attività.

Ha coordinato il Gruppo di Lavoro relativo al "Programma finalizzato allo sviluppo della raccolta di plasma nei servizi trasfusionali e nelle unità di raccolta e alla promozione del razionale e appropriato utilizzo dei farmaci plasmaderivati, di cui all'art. 26, comma 2, del DL.vo 261/2007". Il Gruppo di Lavoro, la cui composizione tiene conto della rappresentatività regionale e associativa, nonché delle competenze tecnico scientifiche, è costituito con apposito

Rapporti ISTISAN 16/17

decreto del Direttore del CNS e ha come obiettivo generale la redazione e la condivisione del Programma nazionale plasma e medicinali plasmaderivati pluriennale ai fini della sua emanazione.

La proroga della Convenzione con la Fondazione IRCCS Ca' Granda dell'Ospedale maggiore Policlinico di Milano relativa al "Programma di collaborazione a valenza umanitaria e scientifica per l'utilizzo razionale ed etico di Fattore VIII da plasma nazionale" ha permesso il proseguimento dei progetti/protocolli di studio in India e Afghanistan, dove sono stati destinati, ad oggi, 8,88 milioni di U.I. di Fattore VIII ai pazienti di tali Paesi.

Supporto tecnico e scientifico al progetto di cooperazione bilaterale Regione Toscana – Albania (ospedale M. Teresa di Tirana e AO Meyer di Firenze) dove sono stati destinati, ad oggi, 4,5 milioni di U.I. di Fattore VIII da plasma nazionale.

Il 29 giugno 2015 a Londra è stato formalmente siglato l'Accordo quadro per l'implementazione del Programma scientifico-umanitario WISH - *World Federation of Hemophilia and Italian National Blood Centre for a Sustainable Supply for Haemophilia patients* sottoscritto con la *World Federation of Haemophilia*. Al fine di realizzare le previste attività di supporto a Paesi a basso tenore socio-economico per il miglioramento della rete assistenziale e delle terapie rivolte ai pazienti emofilici, il Settore coordina il Gruppo di lavoro nazionale sulla cooperazione internazionale curando i preliminari contatti con Paesi partner valutando le condizioni più favorevoli per l'avvio di progetti specifici e la fornitura dei fattori della coagulazione da plasma nazionale eccedenti, così come previsto dal Programma.

Ha partecipato alla realizzazione del progetto "Metodi e strumenti per la gestione della compensazione intraregionale di emocomponenti e plasmaderivati" finanziato dal MS con i fondi del Sistema Trasfusionale per l'anno 2012, di cui al DL.vo 208/2007, condotto dalla Regione Lombardia in nome e per conto di tutte le Regioni e coordinato dal CNS. Nello specifico, il Settore fornisce supporto allo sviluppo dei sistemi informativi regionali al fine di conseguire la definizione di uno o più tracciati standard di scambio di informazioni con la/ditta/e di frazionamento del plasma per rilevare tutti i parametri richiesti dalla normativa vigente e relativamente al plasma consegnato e ai prodotti distribuiti e l'inserimento della programmazione della raccolta plasma e produzione di plasmaderivati prodotti in conto-lavorazione per l'anno di riferimento e monitoraggio trimestrale e annuale delle distribuzioni intraregionali.

Ai fini dell'autosufficienza nazionale, ha promosso e coordinato le attività volte alla costituzione delle nuove aggregazioni interregionali per la stipula delle convenzioni con le aziende titolate per la produzione di medicinali plasmaderivati da plasma nazionale in conto-lavorazione. In particolare, ha dato indicazioni utili per una razionale distribuzione della capacità produttiva a livello interregionale, sulla base dei dati e trend relativi alla raccolta del plasma destinato all'industria e al consumo dei medicinali plasmaderivati, partecipando talora alla stesura dei capitolati di gara, fornendo supporto in particolare per gli aspetti regolatori e di interesse nazionale.

Ai fini dell'esportazione dei medicinali plasmaderivati prodotti da plasma nazionale eccedenti il fabbisogno nazionale nell'ambito di accordi/programmi/progetti a fini umanitari, sono state espletate le procedure volte al rilascio della dichiarazione di conformità, di cui al Decreto del Ministero della Salute 12 aprile 2012 recante "Disposizioni sull'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti".

Nell'ambito delle attività previste dalla Legge, con particolare riferimento ai DD.MM. del 12 aprile 2012, il CNS ha rilasciato ad AIFA:

- pareri tecnico-scientifici sulle istanze di importazione del sangue umano e dei suoi prodotti per gli aspetti di competenza relativi alla valutazione dei rischi associati

Rapporti ISTISAN 16/17

- all'origine, qualità e sicurezza del plasma, ex artt. 5 e 5 bis del DM 12 aprile 2012 “Disposizioni per l'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti”;
- pareri tecnico-scientifici inerenti alle informazioni relative alla materia prima plasma di cui al Modulo 3 del dossier dei medicinali da plasma nazionale nonché sulle variazioni di tipo II, ex DM 12 aprile 2012 “Modalità transitorie per l'immissione in commercio dei medicinali emoderivati prodotti dal plasma umano raccolto sul territorio nazionale”;
 - pareri tecnico-scientifici *ad hoc* di tipo clinico e non clinico.

Tra le attività svolte, si confermano quelle assegnate al CNS dalla normativa vigente in relazione al monitoraggio della qualità del plasma inviato al frazionamento dai servizi trasfusionali, alla valutazione dello stato di implementazione delle Linee guida prodotte dal CNS e alla gestione delle azioni correttive e preventive di eventi avversi gravi che coinvolgono il plasma italiano e i suoi prodotti, in collaborazione con le altre Autorità competenti in materia di plasma e farmaci plasmaderivati.

Settore sistemi informativi

Nell'ambito del coordinamento nazionale dei flussi informativi, il CNS ha svolto le attività di analisi e valutazione dei dati raccolti dal sistema trasfusionale. SISTRA infatti, istituito dal DM 21/12/2007, rappresenta lo strumento di rilievo strategico per il sistema e offre una piattaforma online di monitoraggio e di supporto alle attività trasfusionali. Rappresenta anche lo strumento per la programmazione annuale della produzione di globuli rossi (GR) e plasma da avviare all'industria farmaceutica di plasma-derivazione, basata sull'analisi delle informazioni trasmesse a SISTRA e sulle dinamiche delle attività produttive e assistenziali delle singole regioni. L'analisi di queste variazioni consente di realizzare un piano per l'autosufficienza regionale e nazionale e di governare lo scambio compensativo interregionale.

Nell'ambito dei compiti istituzionali del CNS, sulla base di SISTRA, è stato predisposto il Programma nazionale per l'autosufficienza del sangue e dei suoi prodotti per l'anno 2015 (art. 14 della legge 219 del 21 ottobre 2005), che conferma una consistente carenza di GR a carico di Sardegna e Lazio, cui si aggiungono situazioni di minore criticità (Sicilia e Toscana). Il fabbisogno compensativo delle regioni carenti ammonta complessivamente a circa 70.000 unità. La produzione aggiuntiva programmata in varie regioni, un costante monitoraggio del sistema, l'impegno al miglioramento continuo della qualità e dell'appropriatezza in alcuni ambiti strategici e il coordinamento in rete esercitato dal CNS, hanno consentito, anche per l'anno 2015, la complessiva autosufficienza nazionale di GR. Le carenze previsionali risultano pressoché integralmente coperte da cessioni interregionali programmate mediante accordi convenzionali; inoltre, nella programmazione della produzione, si registrano più incisivi impegni a perseguire l'autosufficienza locale da parte delle realtà regionali dove oggi esistono importanti margini di miglioramento realizzabili. L'analisi dei dati evidenzia la necessità dell'impegno delle Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue e delle SRC, per le rispettive competenze, a ridurre la variabilità infra-annuale della raccolta del sangue e degli emocomponenti, a mantenere in equilibrio la chiamata dei donatori e a facilitare l'accesso ai ST e alle UdR territoriali, in particolare nella stagione estiva e nel primo trimestre di ogni anno, con interventi programmati e incisivi. Per quanto riguarda l'invio di plasma alla lavorazione industriale per la produzione di medicinali plasmaderivati, la maggior parte delle regioni del centro-sud resta collocata al di sotto della media nazionale, con livelli di autosufficienza di medicinali plasmaderivati bassi o molto bassi. Per quanto concerne la domanda dei medicinali plasmaderivati, in relazione alle fonti informative disponibili (anni 2007-2011, Rapporti ISTISAN 12/53), si prevede un trend in decremento della domanda di albumina e di antitrombina, mentre sarà richiesta una forte attenzione alla domanda di immunoglobuline

Rapporti ISTISAN 16/17

polivalenti per uso endovenoso, che potrebbe subire incrementi significativi anche a seguito di possibili nuove indicazioni cliniche approvate e off-label.

I dati di attività trasfusionali validati, relativi agli anni 2009-2014, sono stati presentati e discussi nelle sedi di confronto istituzionali e scientifiche e sono oggetto di pubblicazioni a cura del CNS. SISTRA è stato progressivamente ampliato con ulteriori sezioni ed è oggi in grado di fornire la maggior parte delle informazioni necessarie a produrre la documentazione indispensabile alle industrie di plasmaderivazione per la lavorazione del plasma (Plasma Master File).

È stata quotidianamente utilizzata la Bacheca nazionale. Nel corso del 2015 sono state richieste attraverso la bacheca 24.557 unità di globuli rossi, il 67% delle quali di gruppo ematico O Rh +. Le richieste rendicontate attraverso la Bacheca hanno riguardato 1.874 unità, acquisite da Toscana, Lazio e Sicilia.

È stata realizzata e resa disponibile una sezione dedicata alle maxi emergenze.

Nel maggio del 2015 è stata prodotta la matrice economica per gli scambi interregionali relativi al 2014 nei tempi di legge e trasmessa ai coordinatori regionali in attesa della definizione del testo unico per la mobilità sanitaria, tuttora in fase di discussione. In particolare sono stati scambiati fra le regioni 73.041 emocomponenti corrispondenti ad un valore economico di 12.257.934 euro. Tutti gli scambi di emocomponenti effettuati nel 2015 sono stati gestiti in SISTRA.

Anche nel 2015, in SISTRA sono stati gestiti programmi di VEQ per i marcatori di qualificazione biologica del sangue e degli emocomponenti.

Il sistema SISTRA-ITCBN ha permesso, anche nel 2015, di raccogliere, elaborare e gestire informazioni e dati riguardanti le 19 Banche di Cordone Ombelicale pubbliche presenti sul territorio italiano. In particolare le informazioni sono relative a: anagrafiche delle Banche e dei Centri Raccolta e dati di attività relativi alla raccolta, conservazione e distribuzione delle unità cordonali ad uso solidaristico, dedicato e autologo.

Settore comunicazione

All'interno del contesto normativo del CNS, uno tra i principali strumenti di comunicazione dell'Ente, rivolto agli operatori del sistema e al pubblico generico, è costituito dal sito web www.centronazionalesangue.it, progettato e pubblicato nel corso dell'anno 2009 e riorganizzato in nuova veste grafica e struttura funzionale nel corso del 2014. Registrato come una testata giornalistica presso il Tribunale di Roma, il portale nasce con l'obiettivo di diventare un punto di riferimento per tutti gli attori del sistema sanguc. Trasmette ai cittadini ogni informazione utile sull'intero processo "dalla donazione alla trasfusione" mostrando gli standard di qualità e sicurezza e illustrando i progetti di ricerca e i progressi scientifici all'interno della missione istituzionale del CNS. Nel corso dell'anno 2015, la redazione del sito, coordinata dal settore comunicazione, ha effettuato aggiornamento dei contenuti del sito con particolare riferimento ai seguenti argomenti:

- emergenze epidemiologiche: aggiornamenti in merito alla situazione epidemiologica internazionale relativa alle malattie trasmesse da vettori (WNV e malaria) e disposizioni sulle misure di prevenzione della loro trasmissione trasfusionale.
- aggiornamento, mediante infografiche, dei dati di monitoraggio dell'invio del plasma alla lavorazione farmaceutica;
- realizzazione della sezione "Approfondimento della letteratura scientifica di settore" con articoli e interviste a professionisti su temi selezionati;
- realizzazione della newsletter bimestrale;
- coordinamento e popolamento di contenuti dei social network del CNS (Facebook, Twitter e Youtube).

Rapporti ISTISAN 16/17

Nel corso dell'anno 2015 il settore comunicazione ha curato le relazioni con la stampa e la redazione e la diffusione ai media dei seguenti comunicati stampa:

- 17 novembre 2015: “Sul dono del sangue nessuna retribuzione”;
- 13 ottobre 2015: “Conclusione della prima riunione dell’Azione Congiunta “VISTART-Vigilance and Inspection for the Safety of Transfusion, Assisted Reproduction and Transplantation”, coordinata dal CNT e dal CNS;
- 09 settembre 2015: “Attività ispettive ai centri di raccolta e lavorazione sangue/plasma umano e alle aziende farmaceutiche di produzione di plasma-derivati”. Primo incontro del Gruppo di lavoro congiunto AIFA, CNS e ISS;
- 10 agosto 2015: “Donazione di sangue, appello alla solidarietà dei cittadini”;
- 29 giugno 2015: “Un desiderio che si realizza: *World Federation of Hemophilia* e CNS sottoscrivono accordo per programma umanitario”.
- La realizzazione dell’immagine grafica coordinata e delle brochure per i seguenti corsi di formazione:
 - 7 luglio 2015: “Sistema sangue europeo. L’Italia entra in circolo”
 - 8 giugno 2015: “Italian platelet technology assessment study” (IPTAS): safety, efficacy, anti-HLA alloimmunization and acute transfusion reactions in onco-hematology recipients of platelets treated with two photo-chemical pathogen inactivation procedures and tested for quality by proteome analysis”;
 - 23 giugno 2015: “La sorveglianza delle sostanze di origine umana: il sistema di emovigilanza italiano e il progetto Notify”;
 - 6 novembre 2015: “Il Corso di aggiornamento per i referenti SISTRA”;
- Realizzazione grafica della copertina del documento: “Raccomandazioni per l’implementazione del programma di Patient Blood Management. Applicazione in chirurgia ortopedica maggiore elettiva dell’adulto”.

La realizzazione, il montaggio e la pubblicazione sul canale Youtube del CNS delle seguenti interviste video:

- “Il Patient Blood Management: non solo una questione di ferro e anemia”, 15 ottobre 2015;
- “Le malattie del sangue”, settembre 2015;
- “Sistema sangue europeo. L’Italia entra in circolo”, 7 luglio 2015;
- “Il sistema di emovigilanza italiano”, giugno 2015;
- Il CNS incontra il medico di Emergency guarito da Ebola, 25 marzo 2015;
- “A chi serve il sangue?”, marzo 2015;
- “L’epatite C in Italia”, febbraio 2015;
- Interviste realizzate a giovani italiani, fascia di età 20-35, per valutare il grado di consapevolezza su temi specifici legati alla donazione di sangue, febbraio-aprile 2015 (domande: 1) Esiste il rischio di prendere malattie come l’AIDS durante la donazione o la trasfusione del sangue? 2) Quali malattie possono essere trasmesse attraverso il sangue? 3) Il 13 aprile 2015 si celebra l’XI Giornata Mondiale dedicata all’Emofilia: quanto ne sai di questa malattia rara? 4) A cosa abbini la parola plasma? 5) Di che colore è il plasma e da cosa è composto? 5) sai che è possibile donarlo?).

L’11 giugno 2015, in relazione Giornata Mondiale del donatore di sangue 2015, è stato realizzato l’evento dal titolo “Wired Heart” presso la fermata della Metropolitana B “Policlinico” di Roma. L’iniziativa si colloca a conclusione della campagna di sensibilizzazione al dono “Redono” realizzata in collaborazione con il Ministero della Salute. A partire da questa data, tutti i passeggeri in transito hanno potuto ammirare un’opera di *street art* a firma Ironmould (artista già conosciuto per le opere realizzate all’interno della stazione Rebibbia) appositamente pensata insieme al CNS e installata grazie alla partnership con Atac, l’azienda

Rapporti ISTISAN 16/17

dei trasporti capitolina, per suscitare attenzione e consapevolezza rispetto all'importanza che riveste la donazione di sangue, soprattutto in un periodo, qual è quello estivo, che storicamente presenta delle criticità per il mantenimento dell'autosufficienza. La scelta della stazione metro Policlinico è stata determinata dal fatto che è prossima all'Azienda Ospedaliera Umberto I, sede della prima Facoltà di Medicina dell'Università "Sapienza", il secondo Ospedale più grande d'Italia per numero di accessi e interventi.

Nell'ambito della strategia "Patient Blood Management (PBM)" che il CNS promuove dal 2012, in linea con la Risoluzione WHA63.12 del 21/05/2010 della WHO, il settore comunicazione ha preso parte al gruppo di lavoro per la realizzazione della campagna di formazione/informazione alla terapia trasfusionale con l'utilizzo di una sola unità di sangue: "Only one".

Descrizione delle Aree

Area giuridico-amministrativa

Supporta le scelte strategiche della Direzione e provvede al reclutamento di risorse umane, alla definizione del Piano economico del CNS e alla gestione della contabilità di pertinenza.

L'area si articola in:

- Direzione amministrativa
Partecipa alla definizione delle linee strategiche del CNS, condivide con la Direzione del CNS il piano economico annuale e pluriennale, definisce con la Direzione scelte organizzative, risorse, obiettivi, modalità di verifica, predispone il budget di riferimento, effettua il controllo di gestione annuale e pluriennale delle attività, dei costi e dei ricavi, nonché il raggiungimento degli obiettivi previsti.
- Settore giuridico-amministrativo
Presidia le attività di gestione del personale e gestione amministrativa di progetti e convenzioni, collabora con il settore economico-amministrativo per gli aspetti di competenza.
- Settore economico-amministrativo
Presidia le attività di gestione degli aspetti economici (ordini, fatture, ecc.) e del piano dei conti, collabora con il settore giuridico-amministrativo per gli aspetti di competenza.

Area sanitaria

Partecipa alle scelte strategiche della Direzione, con riferimento agli aspetti di carattere sanitario, tecnico-scientifico, organizzativo e gestionale. Provvede alla stesura di linee guida per la qualità e sicurezza del sangue e dei suoi prodotti anche in attuazione delle Direttive della Comunità Europea. Propone modelli organizzativi, linee guida operative e raccomandazioni per le strutture trasfusionali (ST e UdR) gestite dalle Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue; controlla, in sinergia con le Regioni e PA, lo stato di adeguamento delle stesse per garantire i livelli essenziali di assistenza sanitaria in materia di attività trasfusionali. Di concerto con Regioni e PA, può effettuare attività di verifica ai ST e alle UdR ad essi collegate. Effettua, di concerto con il CNT, attività di verifica della conformità alle Direttive europee e alle norme nazionali di settore delle strutture che effettuano raccolta, manipolazione, conservazione e rilascio delle cellule staminali emopoietiche da sangue periferico e da sangue cordonale, nell'ambito dei programmi clinici di trapianto ematopoietico. Propone l'aggiornamento dei

Rapporti ISTISAN 16/17

protocolli per l'accertamento dell'idoneità del donatore di sangue ed emocomponenti e della donatrice di cellule staminali cordonali e sulle caratteristiche e modalità della donazione. Promuove le pratiche del buon uso del sangue e degli emocomponenti. Provvede al coordinamento delle attività della rete delle banche di sangue da cordone ombelicale.

L'area si articola nei seguenti settori:

- Settore qualità e sistemi ispettivi
Afferiscono a questa area le attività di vigilanza espletate dal CNS in qualità di autorità competente per nome e per conto del Ministero della Salute e a supporto delle Regioni e PA. Il CNS è responsabile del monitoraggio dello stato di applicazione dei processi di autorizzazione e accreditamento dei ST e delle UdR in conformità ai requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi sanciti dall'Accordo Stato-Regioni (ACSR) del 16 dicembre 2010, sulla base delle norme di matrice europea, e supporta il sistema attraverso interventi di formazione specifica degli operatori e dei professionisti, individuati dalle Regioni e PA, per espletare i processi di verifica e di accreditamento dei ST e delle UdR.
- Settore coordinamento *Italian Cord Blood Network* (ITCBN)
Il CNS coordina, in cooperazione con il Centro Nazionale Trapianti (CNT), la rete italiana delle banche di sangue cordonale (ITCBN), istituita con DM del 8 novembre 2009. Il sangue cordonale è infatti considerato un emocomponente e come tale le attività ad esso correlate ricadono nell'ambito delle attività trasfusionali, anche se i requisiti di qualità e sicurezza sono definiti in due contesti normativi differenti, quello propriamente trasfusionale e quello di cellule e tessuti. L'attività di banking del sangue cordonale è presente in Italia dal 1993 con l'istituzione della *Milano Cord Blood bank* (CBB). Successivamente altre banche sono state istituite in differenti regioni italiane e si sono riunite in un Gruppo cooperativo spontaneo. Attualmente le CBB sono 18 in 14 Regioni italiane e operano, in conformità a requisiti organizzativi, strutturali e tecnologici definiti sulla base degli standard internazionali universalmente riconosciuti, sotto il coordinamento tecnico del CNS.
- Settore sicurezza trasfusionale
Attraverso una continua interfaccia con gli sviluppi tecnico-scientifici di valenza internazionale, svolge attività di ricerca finalizzata all'introduzione di sistemi di miglioramento continuo della sicurezza trasfusionale in tre principali ambiti di rischio: le malattie infettive trasmissibili (HBV, HIV, HCV, sifilide, patogeni emergenti); il danno immunologico trasfusione-mediato; l'errore umano. Promuove programmi di *technology assessment* sulle metodiche diagnostiche e di valutazione esterna della qualità delle prestazioni diagnostiche applicate nei ST per la qualificazione biologica del sangue e degli emocomponenti. Sviluppa e applica le metodologie del *risk assessment* per l'analisi di eventi avversi che possono avere impatto sulla qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti allo scopo di identificare fattori critici e delineare e proporre le conseguenti misure correttive e preventive al sistema sangue nazionale.
- Settore emovigilanza
Effettua il monitoraggio continuo del sistema nazionale di emovigilanza; definisce e propone aggiornamenti migliorativi del SISTRA allo scopo di incrementarne costantemente l'utilizzo da parte dei ST per la segnalazione delle reazioni avverse alla donazione/trasfusione e incidenti gravi e, a livello regionale, per favorire l'interfacciamento dei sistemi in essere con quello nazionale. Produce i rapporti nazionali di emovigilanza e li rende disponibili per tutti gli utenti del sistema. Mantiene i necessari accordi con altri sistemi di emovigilanza internazionali e assolve il debito informativo verso gli organismi europei.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Settore ricerca e formazione
Effettua studi e ricerche nell'ambito della medicina trasfusionale al fine di trasferire i risultati ottenuti in applicazioni destinate all'incremento della sicurezza e dell'efficacia della terapia trasfusionale, al raggiungimento e mantenimento dell'autosufficienza in emocomponenti e emoderivati, alla promozione dello sviluppo tecnologico e ad ottimizzare e omogeneizzare il livello qualitativo degli emocomponenti e emoderivati prodotti dal sistema trasfusionale nazionale e dall'industria farmaceutica.
- Settore plasma e plasmaderivati
Svolge le attività di monitoraggio e di verifica del grado di applicazione delle norme e delle linee guida in tema di plasma e plasma-derivati, nonché promuove il percorso finalizzato alla piena rispondenza ai requisiti di qualità, sicurezza e tracciabilità del plasma come materia prima per la produzione di farmaci plasmaderivati. Coordina le attività di audit in caso di segnalazioni di plasma pool positivi per marcatori delle malattie infettive trasmissibili, di concerto con le SRC coinvolte. Collabora strettamente con l'AIFA per la gestione delle autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) e delle variazioni di AIC delle specialità farmaceutiche derivate dal plasma, per gli aspetti di carattere strettamente clinico e di indicazione terapeutica.

Rapporti ISTISAN 16/17

CENTRO NAZIONALE TRAPIANTI

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

Il Centro è composto a norma dell'art. 8, comma 2, Legge 91/1999 dal Direttore dell'ISS con la funzione di Presidente, dal Direttore Generale del Centro e dai rappresentanti dei Centri Regionali (CRT) di riferimento per i trapianti designati dalla conferenza Stato-Regioni. Per adempiere alle proprie funzioni il CNT si avvale di una struttura operativa articolata in due grandi Aree: Direzione Sanitaria e Direzione Amministrativa.

Afferiscono alla Direzione Sanitaria i seguenti Uffici:

— *Trapianto di organi*

Si occupa di tutte le attività relative al settore del trapianto di organi solidi e nello specifico di: procurement di organi; sorveglianza dei Programmi di trapianto; aggiornamento periodico di linee guida e protocolli operativi; coordinamento delle attività di donazione e trapianto; verifiche ispettive di sorveglianza delle strutture e processi di audit; monitoraggio dei programmi sperimentali e delle procedure di sicurezza; relazioni clinico-assistenziali con i pazienti.

— *Trapianto di tessuti e cellule*

Si occupa delle attività previste dalla Legge 91/1999 e dai DL.vo 191/2007 e 16/2010 per il settore dei tessuti e delle cellule, assumendo compiti di governance e coordinamento dell'attività di *banking* e distribuzione di tessuti e cellule in Italia (banche dei tessuti). Collabora inoltre con il Ministero della Salute nella redazione di documenti tecnici (linee guida, normative di sicurezza e qualità) e normativi del settore e interagisce con le altre autorità competenti di settori affini (ISS, AIFA, CNS).

Funge da punto di riferimento per gli operatori del settore, coordina i gruppi di lavoro delle banche dei tessuti, raccoglie e elabora periodicamente i dati di attività di donazione, banking e trapianto di cellule e tessuti e le segnalazioni di eventi e reazioni avverse gravi. Come autorità competente organizza infine ispezioni periodiche alle banche per verificarne la rispondenza ai requisiti di qualità e sicurezza.

— *Sistema Informativo Trapianti (SIT)*

Gestisce l'informatizzazione delle attività del Centro. Infatti, in base alla Legge 91/1999 art. 8, comma 6, lett. a), il SIT cura la lista di attesa per le diverse tipologie di trapianto. In particolare, si occupa di registrare e raccogliere le dichiarazioni di volontà di donazione di organi e tessuti da parte dei cittadini; di raccogliere i dati relativi all'attività di prelievo e trapianto svolta sul territorio nazionale; di raccogliere le liste di attesa standard e delle urgenze, gestire i programmi di trapianto a valenza nazionale, gestire il registro trapianti da vivente; di permettere la condivisione di informazioni tra tutti i soggetti della "rete trapianti".

— *Ufficio servizi informatici*

Gestisce il sistema informatico interno del CNT. L'attività principale è rappresentabile come un'analisi costante dei processi interni e esterni al CNT, affrontati con la metodologia del *problem solving*.

Rapporti ISTISAN 16/17

Afferiscono alla Direzione Amministrativa i seguenti Uffici:

– *Ufficio comunicazione*

Come previsto dalla Legge 91/1999 il Ministero della Salute e il CNT, in accordo con il MIUR, le associazioni di settore, le istituzioni e gli enti ai vari livelli, promuovono iniziative di comunicazione e sensibilizzazione al fine di diffondere tra i cittadini la cultura della donazione, informandoli sulle modalità per l'espressione della volontà, nel rispetto di una libera e consapevole scelta. In particolare, l'attività di informazione e comunicazione è diretta a promuovere la conoscenza della normativa che disciplina la materia della donazione e dei trapianti in Italia, la conoscenza di stili di vita utili a prevenire l'insorgenza di patologie che possano richiedere come terapia anche il trapianto d'organi, la conoscenza delle possibilità terapeutiche e delle problematiche scientifiche collegate al trapianto di organi e tessuti.

– *Ufficio formazione*

La sua attività è volta a migliorare, ampliare e a differenziare il panorama della preparazione base e dell'aggiornamento professionale degli operatori sanitari coinvolti nei processi di donazione e trapianto. Sin dalla sua fondazione infatti, il CNT svolge un'importante attività di formazione, organizzando corsi, workshop, convegni, seminari e master, sia a livello nazionale che internazionale. Lo scopo è quello di proporre a tutti gli operatori del settore un'offerta formativa nazionale il più possibile ampia, efficace e focalizzata sui vari compiti e capacità necessarie nei processi di donazione, prelievo e trapianto di organi, tessuti e cellule. Vengono inoltre promossi e organizzati dal Centro corsi periodici annuali, sia per la formazione che per il mantenimento e aggiornamento delle competenze, per: ispettori esperti di cellule staminali emopoietiche; certificatori regionali PMA; personale sanitario operante nei laboratori dei centri PMA e nelle Banche dei Tessuti.

Afferisce alla Direzione Generale

- l'Ufficio Progetti e relazioni internazionali che gestisce le parti organizzative e gestionali dei progetti internazionali del Centro, nonché le relazioni internazionali e gli accordi di cooperazione sanitaria.

Resoconto attività 2015

Con riferimento al settore del trapianto di organi si è proceduto alle seguenti attività:

- Avvio delle attività di allocazione degli organi a livello nazionale in base all'art. 8, comma 6 lett. f), l), m) m-ter).
- Formazione e certificazione dei coordinatori ospedalieri alla donazione e del personale di area critica.
- Promozione di programmi di miglioramento della qualità e sicurezza del sistema trapiantologico.
- Incremento della disponibilità di organi.
- Coordinamento e sorveglianza della Rete nazionale trapianti.
- Promozione della Qualità e sicurezza degli organi e dei donatori.
- Formazione delle professioni sanitarie coinvolte nel processo di donazione e trapianto di organi, tessuti e cellule.
- Promozione della cultura della donazione.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Promozione e coordinamento dei rapporti con le istituzioni estere di settore.
- Implementazione e sviluppo della qualità e della sicurezza nel settore delle cellule e tessuti.
- Monitorare, controllare e prevenire il rischio nei percorsi di donazione e trapianto, con particolare riferimento al rischio di trasmissione di patologie infettive e neoplastiche.
- Costruire le filiere specifiche per ogni organo; regolamentare l'impiego dei supporti meccanici; identificare le strutture sanitarie autorizzate all'utilizzo di questi dispositivi. Pianificare l'assistenza attraverso piani di hub e spoke.
- Coordinamento trapianti in pazienti HIV. Gestione follow-up.
- Promozione del trapianto da vivente come alternativa al donatore cadavere programma aggiuntivo al programma da cadavere.

Con riferimento al settore tessuti e cellule si è proceduto alle seguenti attività:

- controllo e sorveglianza degli "Istituti delle cellule e dei tessuti".
- Gestione degli eventi/reazioni avverse gravi per cellule, tessuti e cellule riproduttive. Comunicazioni alla CE.
- Raccolta ed elaborazione periodica dati di donazione, banking e trapianto di tessuti.
- Raccolta dati e verifica flussi di attività import/export tessuti, gameti e embrioni.
- Supporto tecnico-organizzativo alla rete dei trapianti Cellule Staminali Emopoietiche (CSE).
- Coordinamento registro nazionale cellule emopoietiche e controlli di qualità dei Laboratori HLA.
- Coordinamento della Commissione CSE.
- Coordinamento in collaborazione con CNS della rete nazionale ITCBN.
- Rilascio autorizzazioni per trapianti sperimentali. Controllo della sicurezza ed efficacia di trattamenti innovativi.
- Supporto tecnico al Ministero della Salute in tema di trapianto allogenico da non consanguineo.

Con riferimento ai progetti e relazioni internazionali si è proceduto alle seguenti attività:

- è proseguita l'attività di monitoraggio degli accordi in corso, in particolare con Grecia, e Malta per lo scambio di organi e pazienti e si è cercato di portare alla firma definitiva quelli già approvati dal Ministero della Salute (Slovacchia e Serbia). Inoltre, su richiesta dell'attache commerciale all'ambasciata italiana di Algeri, e previo parere dei competenti uffici del Ministero della Salute, si è cercato a svariate riprese di organizzare un incontro a Algeri cui partecipasse anche la Banca degli Occhi di Mestre per valutare la fattibilità di una fornitura di cornee all'Algeria.
- Sono proseguite le attività di networking del *Mediterranean Transplant Network* con incontri a Beirut e Roma.
- Nel 2014 sono state organizzate tre riunioni della *South Alliance for Transplant*. Le azioni coordinate è stato sviluppato il programma sovranazionale di trapianto di rene da donatore vivente in modalità *crossover*, attraverso la firma di un accordo interministeriale che consente l'uso gratuito del software spagnolo, e da giugno 2014 è in essere un accordo per gli scambi prioritari di organi pediatrici.
- *FOEDUS Joint Action (Facilitating exchange of organs donated in EU Member States)*. È proseguita l'azione di cui il CNT è promotore, per individuare una metodologia comune per gli scambi di organi sovranazionali. Nel 2014 è stato sviluppato un form comune per gli scambi di organi e sono state individuate strategie condivise di comunicazione nella relazione con il pubblico, riguardo alla donazione di organi in generale e agli scambi tra Paesi in particolare.

Rapporti ISTISAN 16/17

- ACCORD (*Achieving Comprehensive Coordination in Organ Donation throughout the European Union*). In questo anno è proseguita l'azione congiunta ACCORD, cofinanziata dall'UE e coordinata dalla Organizzazione nazionale per i trapianti spagnola (ONT). Il CNT, oltre ad occuparsi della disseminazione, ha gestito nel 2014 con successo i gemellaggi con le organizzazioni nazionali della Repubblica Ceca, Malta, Lituania e Cipro.
- È stato implementato il nuovo portale NOTIFY previsto dall'Accordo WHO, che raccoglie la selezione bibliografica consultabile via web da parte di tutti gli esperti del settore, su scala mondiale, per la valutazione dei casi di reazioni ed eventi avversi gravi nel settore delle cellule e tessuti.
- EURO CET128. Si è concluso a ottobre 2014 il tender europeo che ha consentito di realizzare un portale e database dove trasferire tutte le informazioni raccolte dalle Autorità Competenti degli Stati membri relative alla codifica dei prodotti da tessuti e cellule umani, nonché la lista aggiornata dei tissue establishments.
- TWINNING SPAGNA-ITALIA-CROAZIA (*Strengthening the institutional capacity for blood, tissues and cells*). Il gemellaggio, coordinato dalla Fondazione Transplant Service dell'Hospital Clinic di Barcelona insieme a CNT, ha fornito supporto per il pieno allineamento della legislazione e della organizzazione del sistema sanitario croato riguardo i servizi trasfusionali, il bancaggio di tessuti e cellule e la riproduzione medicalmente assistita. Il CNT ha fornito un Resident Twinning Advisor a Zagabria per nove mesi nonché l'expertise di alcuni short term experts.

Descrizione delle aree

Area analisi e valutazione statistiche

Si occupa di:

- Valutazione e processo trapianti
- Valutazione indice di qualità
- Analisi e metodologie statistiche
- Valutazione degli esiti dei trapianti
- Gestione e supporto informatico
- Registri internazionali e progetti di ricerca.

Area medica

Si occupa di:

- *Procurement* organi e tessuti
- Coordinamento attività di donazione e trapianto
- Verifiche ispettive di sorveglianze strutture e processi audit
- Certificazione coordinatori
- Valutazione esiti
- Programma sperimentale e procedure di sicurezza
- Relazioni clinico assistenziali con i pazienti
- Rapporti internazionali (in staff alla Direzione)
- Progetti di ricerca nazionali e internazionali (in staff alla Direzione)
- Gestione delle attività di prelievo cordone ombelicale (in staff alla Direzione).

Rapporti ISTISAN 16/17

Area organizzazione, comunicazione e relazioni istituzionali

Si occupa di:

- Affari amministrativi e del personale
- Comunicazione e relazioni istituzionali
- Relazioni con le Regioni per le pratiche amministrative
- Segreteria tecnica e organizzativa.

Area sistema informativo trapianti

Si occupa di:

- Gestione sistema informativo trapianti
- Coordinamento flussi informativi
- Assistenza tecnica e inserimento dati
- Elaborazione dati e reportistica
- *Privacy* e sicurezza informatica
- Sviluppo sistema informativo (in staff alla Direzione).

Rapporti ISTISAN 16/17

SERVIZIO BIOLOGICO E PER LA GESTIONE DELLA SPERIMENTAZIONE ANIMALE

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

Oggi alcune tra le attività svolte dai due Settori contribuiscono all'attuazione di Progetti Speciali dell'ISS.

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

Il Settore Biologico svolge attività analitica di controllo che include i saggi biologici di sicurezza effettuati allo scopo di valutare la sterilità, l'assenza dei pirogeni e l'eventuale presenza di endotossine batteriche nei farmaci e nei dispositivi medici. Collabora con l'AIFA e con il Ministero della Salute fornendo pareri tecnici e ispezionando le Officine Farmaceutiche produttrici di Farmaci, di Principi Farmacologicamente Attivi (API) e di Farmaci innovativi destinati alla sperimentazione clinica e alle terapie avanzate. Queste ispezioni hanno lo scopo di verificare la conformità della produzione con quanto disposto dalle Norme di Buona Fabbricazione (NBF). Altri compiti istituzionali del Servizio comprendono l'allestimento di colture di microrganismi *wild-type* e geneticamente modificati, sia in scala di laboratorio sia in scala pilota (5l-50l), allo scopo di studiare, controllare e valutare i parametri connessi con la produzione di biomasse e metaboliti di interesse sanitario. Nel campo della microbiologia applicata afferisce, pertanto, il supporto tecnico-scientifico fornito alle linee di ricerca dei Dipartimenti dell'Istituto e le collaborazioni con le Università nazionali. Altre attività istituzionali includono la partecipazione del personale alle Commissioni istituite presso il Ministero della Salute e il Ministero dell'Ambiente per il recepimento e l'attuazione di norme comunitarie e la collaborazione ad eventi formativi organizzati da ISS, AIFA, INAIL e Ministero della Salute.

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

Rapporti ISTISAN 16/17

Resoconto attività 2015

Si riporta di seguito la descrizione dell'attività per Settore:

Settore I – Servizio Biologico

Nel 2015 il Servizio Biologico (SB) ha collaborato all'attività di controllo dell'ISS effettuando saggi analitici, accertamenti ispettivi e partecipando a Commissioni tecniche, così come previsto dal Piano Triennale 2014-2016. In particolare:

- Attività di controllo analitico: per la farmacovigilanza, il batch-release e il controllo post marketing su territorio nazionale, sono state sottoposte ai Saggi Biologici di Sicurezza su Farmaci e Dispositivi medici n. 793 unità di campione nell'ambito della Convenzione con AIFA per il controllo della sterilità e del contenuto in endotossine dei farmaci sterili, iniettabili.
- Attività ispettiva: gli ispettori del SB, su incarico della Presidenza, hanno verificato l'applicazione delle GMP ispezionando le Officine Farmaceutiche produttrici di Farmaci, di API, di Gas medicinali e di MTA destinati a Sperimentazione Clinica e/o Terapie Avanzate (totali 20 ispezioni).
- Attività derivante dalla partecipazione a Commissioni interministeriali e Gruppi di Lavoro: il personale del SB ha partecipato, in rappresentanza dell'ISS, alle riunioni delle Commissioni e sono stati emessi collegialmente 127 pareri autorizzativi per l'impiego e per gli impianti destinati all'uso confinato di MOGM (DL.vo 206/01). Inoltre ha partecipato al Gruppo di lavoro finalizzato alla stesura di Linee guida per il contenimento del rischio biologico per gli addetti ai servizi necroscopici e autoptici, istituito presso il Ministero della Salute. La linea guida è stata terminata ed è in fase di valutazione da parte della Conferenza Stato-Regioni.
- Sistema di Assicurazione della Qualità: tutta l'attività di controllo analitico (Saggi di sterilità, LAL test e Saggio dei Pirogeni) è stata effettuata in compliance con quanto previsto per gli OMCL (laboratori di prova 17025) dell'EDQM. Il Sistema è stato valutato positivamente tramite audit EMA, in presenza di osservatori FDA, a novembre 2015.
- Laboratorio di Classe B: il laboratorio è stato oggetto di riqualifica periodica secondo quanto previsto dall'Accordo di Mutuo Riconoscimento (MRA) Canada-Europa. I risultati, oggetto di teleconferenza annuale tra AIFA/ISS e AACC Canadesi, hanno confermato la rispondenza delle attività svolte dall'ISS con quanto stabilito dal MRA.
- Attività di formazione: è stata svolta attività di docenza per il personale dell'ISS, dell'INAIL e dell'SSN su differenti tematiche (rischio biologico e sicurezza, impiego confinato di MOGM). Attività di docenza è stata svolta, in collaborazione con il Servizio Prevenzione e Protezione dell'ISS, nell'ambito degli obblighi di formazione previsti dal DL.vo 81/2008 per gli aspetti attinenti al titolo X, rischio biologico.
- Attività tecnico/impiantistica: nell'impianto pilota del SB sono state allestite prove di fermentazione finalizzate alla preparazione della documentazione per il progetto PRIN 2016 e sono state effettuate le sterilizzazioni di materiale richieste dai Laboratori dell'ISS e previste dagli accordi con i SAQ dei singoli Dipartimenti/Centri dell'ISS.
- Linea di ricerca in collaborazione con l'Università degli Studi di Tor Vergata: "Correlazione e possibile interdipendenza dei geni implicati nell'uptake dello Zn e i geni per la SOD nel ceppo patogeno Escherichia coli O157:H7". Nel corso del 2015 sono stati esaminati diversi isolati del ceppo di E.coli O157:H7, variabili nel numero di copie del gene per la superossido dismutasi (sodC) al fine di valutare, con *Real time* PCR, l'espressione dei geni in fase logaritmica o stazionaria. Tale analisi è stata estesa anche ai

Rapporti ISTISAN 16/17

ceppi difettivi di una o più copie di sodC. Contemporaneamente sono stati studiati altri 2 geni KatE e RpoS anch'essi implicati nello stress ossidativo. Questo studio ha portato alla stesura di un lavoro scientifico che è attualmente in esame dei revisori.

Settore II – Servizio Sperimentazione Animale

Nel 2015 il Servizio Sperimentazione Animale (SSA), a seguito dell'entrata in vigore della nuova normativa che regola la sperimentazione animale, DL.vo 26/2014, di recepimento della Direttiva 63/2010/UE, è stato fortemente impegnato sia nell'ambito interno che esterno, nell'attività derivante dall'applicazione del Decreto.

Con la Disposizione Commissariale n. 48/2015/COMM è stato costituito l'Organismo per il Benessere Animale (OPBA) in accordo con quanto previsto dall'art. 25 del DL.vo 26/2014 che ha competenza in tema di protezione degli animali utilizzati a fini scientifici, su tutte le strutture dell'Istituto che effettuano attività sperimentale e svolge i compiti di cui all'art. 26 del decreto. I componenti dell'OPBA che affiancano il Coordinatore dell'OPBA, il Responsabile del Benessere Animale e i Veterinari Designati sono stati nominati dal Commissario in data 26/06/2015 e comprendono un Esperto di Biostatistica, un Esperto di bioetica e 8 rappresentanti dei Dipartimenti.

- Attività istituzionale: l'art. 31 del DL.vo 26/2014 stabilisce che il Ministero richieda all'ISS una valutazione tecnico-scientifica per tutti i progetti che prevedono l'utilizzo di animali e l'SSA svolge, in questo senso, attività di coordinamento degli esperti che valutano tali richieste di autorizzazione alla sperimentazione animale.
- Nel corso dell'anno sono stati valutati 1931 progetti di ricerca e sono state espletate altrettante valutazioni tecnico-scientifiche. Per poter adeguatamente svolgere tale attività, il Settore ha necessariamente informatizzato tutte le attività ad essa connesse e ha dovuto contingentare un maggior numero di esperti, coinvolgendo circa 100 colleghi dei vari Dipartimenti.
- Attività di formazione: sempre nell'ambito di quanto previsto del DL.vo 26/2014, l'SSA ha svolto attività di formazione delle varie professionalità coinvolte nell'OPBA. Sono stati organizzati 3 Corsi con rilascio di crediti ECM nei mesi di settembre, ottobre e novembre, a indirizzo oncologico, farmacologico e neuroscienze, dal titolo: "Gli OPBA e la valutazione tecnico scientifica dei progetti sperimentali con animali: procedure, contenuti e professionalità"
- Inoltre il personale ha svolto attività di docenza presso eventi formativi organizzati da strutture comunque interessate all'attività sperimentale sugli animali (IZS Teramo, Fond. S. Lucia, Università).
- Attività di ricerca: l'SSA, per le specifiche competenze, ha svolto, sia con il personale tecnico che con interventi a carattere scientifico, attività di collaborazione con vari gruppi di ricerca dei Dipartimenti (in particolare EOM e SPVSA) e con gruppi esterni all'ISS mediante convenzioni. Ha portato avanti linea di ricerca "La trascrittasi inversa endogena come marker tumorale e agente causativo della genesi e progressione del tumore" nell'ambito del progetto Oncotecnologico, Fascicolo 15ONC/8". È stato prodotto un anticorpo monoclonale murino diretto contro la trascrittasi inversa (RT) umana, codificata dai retroelementi LINE-1. Tale anticorpo è stato utilizzato per l'analisi dell'espressione della RT in varie linee cellulari tumorali e in campioni biotici umani delle seguenti neoplasie: colon, prostata, polmone e mammella. L'analisi per immunoistochimica su campioni biotici è stata effettuata al fine di studiare il possibile utilizzo del suddetto anticorpo come marcatore della trasformazione maligna. I risultati di tale studio sono stati pubblicati sulla rivista Oncotarget nel dicembre 2015 e sono oggetto di un brevetto di cui alcuni esperti del Settore sono tra gli inventori.

Rapporti ISTISAN 16/17

Descrizione dei Settori

Settore I – Servizio Biologico

Il Servizio trae la sua origine dal Centro Internazionale di Chimica Biologica dove fu realizzato il primo impianto di produzione di penicillina. L'impianto pilota, ancora in uso, è stato adeguato, nel corso del tempo, alle esigenze dettate dalla ricerca e dalle norme di sicurezza. Esso costituisce ancora un punto di riferimento per quei progetti scientifici che prevedono la produzione e lo studio di proteine di interesse sanitario tramite processi fermentativi in batch o estratte dagli stessi terreni di coltura. Accanto alla messa a punto dei parametri implicati nella crescita microbica, tra le attività previste nella missione del Servizio, è inclusa l'esecuzione dei controlli biologici di sicurezza (verifica della sterilità e del contenuto in endotossine e pirogeni) sia su farmaci che su dispositivi medici. Affinché l'Istituto possa svolgere tali attività, previste dalla Farmacovigilanza e dalla collaborazione con AIFA, in conformità con quanto richiesto dal Mutuo Riconoscimento Canada-Europa, dalle norme internazionali e dalle metodiche analitiche della Farmacopea Europea, è stato realizzato un Laboratorio classificato (Area di classe B) dedicato al controllo della sterilità dei farmaci. Questo laboratorio, e il Sistema di Qualità che lo gestisce, sono controllati e organizzati secondo il disposto delle norme internazionali UNI CEI EN ISO/IEC 17025 previste per il funzionamento dei laboratori di prova. Il personale del SB svolge, inoltre, attività ispettiva per verificare l'aderenza alle NBF delle Officine produttrici di farmaci, di prodotti farmacologicamente attivi e di medicinali per terapie avanzate. Tra le attività di consulenza tecnico-scientifica svolte dal SB sono incluse le partecipazioni in qualità di membro o esperto a Commissioni di valutazione per il recepimento di Direttive Comunitarie presso il Ministero della Salute (DL.vo 206/2001, concernente l'impiego confinato di MOGM) e le attività di formazione che ricadono negli adempimenti previsti dal DL.vo 81/2008 per gli aspetti connessi con il rischio biologico e la partecipazione al Corso "Fabbricazione e caratterizzazione dei medicinali sperimentali per terapie avanzate". Tra i programmi svolti in collaborazione con l'Università di Tor Vergata rientrano le linee di ricerca indirizzate allo studio dei geni per la superossido dismutasi periplasmatica e del sistema di *uptake* dello Zn in *E.coli*.

Settore II – Servizio Sperimentazione animale

Il Servizio, istituzionalizzato nel 1992 a seguito del recepimento della normativa europea sul benessere degli animali utilizzati in sperimentazione, gestisce tutte le problematiche connesse con la sperimentazione animale sia in proiezione interna che esterna all'Istituto. Costituisce quindi supporto tecnico-scientifico alle sperimentazioni dell'Istituto ed ha peculiari responsabilità di formazione del personale e di controllo del benessere degli animali in sperimentazione. Fornisce pareri al Ministro della sanità sulle procedure sperimentali che avvengono in deroga alla normativa ed ha il compito di coordinare le attività finalizzate allo sviluppo di metodiche alternative. Contribuisce notevolmente alla diffusione della cultura del welfare nella comunità scientifica e nel Paese.

Rapporti ISTISAN 16/17

SERVIZIO INFORMATICO, DOCUMENTAZIONE, BIBLIOTECA E ATTIVITÀ EDITORIALI

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

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

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

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

Espleta la redazione e diffusione delle pubblicazioni editate dall'Istituto sia su supporto cartaceo che online (*Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, serie di rapporti tecnici); cura l'immagine istituzionale; realizza materiale grafico, fotografico e multimediale a supporto delle attività tecnico-scientifiche dell'ISS.

Contribuisce in modo rilevante all'offerta formativa dell'Istituto, sia attraverso corsi ECM destinati all'utenza esterna sia con specifici corsi e seminari per utenti interni.

Resoconto attività 2015

Nel corso dell'anno 2015 il SIDBAE nell'ambito dei suoi compiti istituzionali, ha svolto le seguenti attività:

Settore informatico

Il Settore informatico ha continuato l'attività di collaborazione con i Dipartimenti, i Centri nazionali e i Servizi finalizzata alla progettazione, realizzazione e manutenzione di sistemi informativi di rilevanza sanitaria e ambientale.

Le attività più rilevanti, distinte tra infrastruttura informatica ISS e architetture software, sono state:

Rapporti ISTISAN 16/17

- Amministrazione e gestione infrastruttura
 - Sistema di posta elettronica istituzionale.
 - *Web Farm*.
 - Database.
 - *Active directory* per il dominio iss.it.
 - *Certification authority* del dominio *.iss.it.
 - Server applicativi.
 - Sistema centralizzato (WSUS) per l'aggiornamento dei sistemi operativi Microsoft dei computer del dominio iss.it.
 - Software antivirus centralizzato.
 - *Firewall* di frontiera e interni dell'Istituto.
 - Rete locale (gestione degli armadi di rete e VLAN).
 - Storage istituzionale.
 - Back-up istituzionali (file system, database e posta elettronica).
 - Infrastruttura di calcolo basata su blade server.
 - Sistemi monitoraggio rete LAN.
 - Sistema di gestione delle policy di sicurezza informatica.
- Sistema di gestione dei contenuti (*Content Management System*, CMS)
 - Piattaforma Sharepoint per i siti di collaborazione.
 - Piattaforma Docebo e Moodle per formazione a distanza.
 - Piattaforma NetBox per la gestione del back-office per la pubblicazione di contenuti sul sito web istituzionale.
 - Piattaforma DotNetNuke per i siti di collaborazione.
 - Piattaforma DSpace.
 - Piattaforma di *cloud storage* privato.
- Servizi
 - Virtualizzazione dei server.
 - Piattaforma per lo scambio dati in sicurezza con entità esterne (*File Transfer Protocol*, FTP; *File Transfer Protocol Secure*, FTPS).
 - Collegamenti sicuri tramite tunnel crittografici (*Virtual Private Network*, VPN) tra l'Istituto e varie organizzazioni europee (EMEA, *Genetics of Healthy Ageing*- GEHA, TwinNet, ECHA).
 - Assistenza utenza di rete.
 - Sistema anti-SPAM, (blocco di circa il 95% del traffico mail giornaliero).
 - Gestione motore di ricerca del sito www.iss.it (Google, sperimentazione NUTCH).
 - Citrix XenApp per la diffusione di applicazioni sviluppate in house.
 - Corso di inglese autodidattico attraverso piattaforma DOCEBO.
 - Gestione di questionari attraverso piattaforma Moodle.
 - Formazione in aula didattica informatizzata.
 - SSIS (*SQL Server Integration Services*) (*extraction, transformation, and load*, ETL)
 - Piattaforma *Integration Services* per estrazione, caricamento e controllo dei dati.
 - Sviluppo di software per la gestione di siti di collaborazione.
- Istituzionale

Il Settore Informatico, attraverso i suoi specialisti è membro dell'*Information Technology Working Group* (IT WG) per l'Italia dell'EFSA e partecipa al "Working-group on e-protocol submission for OCABR" nell'ambito dell'EDQM.

 - Gruppo di lavoro presso la Presidenza del Consiglio dei Ministri per l'aggiornamento del DM 8/7/2005 per l'accessibilità agli strumenti informatici.
 - Partecipazione al progetto "European Multicentre Tics in Children Studies" EMTICS

Rapporti ISTISAN 16/17

- Valutazione di conformità alla normativa vigente in materia di accessibilità dei siti web.
- Area sviluppo software (documentale, amministrativo/gestionale, registri, supporto attività di ricerca e controllo documentale)
- Amministrazione del sito Piramide e della banca dati dei periodici indicizzati da PubMed.
- Amministrazione dell'applicazione web Base Dati Traduzioni WHO per l'identificazione e recupero di traduzioni in italiano di documenti WHO.
- Gestione database di bioetica (SIBIL).
- Gestione database Biblioteca ISS (Sebina).
- Gestione database dei termini *Medical Subject Headings* (Mesh) e loro traduzione.
- Gestione del portale sulla privacy.
- Gestione portale Intranet dell'ISS.
- Gestione del sito istituzionale e di tutti i progetti ad esso afferenti.
- Pubblicazione online della letteratura scientifica prodotta dal personale dell'ISS e di altre comunità scientifiche utilizzando una versione personalizzata di DSpace.
- Sviluppo e realizzazione di un applicativo web per la gestione del servizio di fornitura di documenti non reperibili in ISS (RecDoc).
- Sviluppo e realizzazione di un applicativo web per la gestione della legislazione nel settore delle sostanze pericolose.
- Sviluppo e realizzazione di un applicativo web per la gestione delle linee guida.
- Applicativo Intranet e Internet inserito nel Sistema Gestione Qualità per le apparecchiature e i prodotti del Dipartimento SPVSA.
- Applicativo Intranet per la gestione delle procedure relative alle attività di valutazione e controllo, tariffata e non tariffata;
- Sviluppo di banche dati e interfacce web per la gestione dell'attività delle Unità operative dell'ISS.
- Sviluppo e amministrazione di applicazione per la gestione dei servizi a pagamento.
- Sviluppo e amministrazione dell'applicazione web per l'aggiornamento e pubblicazione di curricula vitae.
- Sviluppo e amministrazione dell'applicazione web per la raccolta dei dati inerenti ai titoli di studio del personale ISS.
- Sviluppo e amministrazione dell'applicazione web per la gestione del Bollettino Ufficiale dell'ISS.
- Registri
 - Registro assuntori GH.
 - Registro Protesi anca (RIAP).
 - Registro Gemelli.
 - Registro Trichinella.
 - Registro degli Ipotiroidei congeniti.
 - Registro AIDS.
 - Registro per i Difetti congeniti della membrana eritrocitaria.
 - Registro per il Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD).
 - Registro sperimentazione EMTICS;
 - Registro asma grave (Centro per la ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici);
 - Registro per il Disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività – ADHD;
 - *European Register of Cystic Echinococcosis* - Progetto: Heracles (*Human cystic Echinococcosis ReseArchin Central and Eastern Societies*)
 - Registro Italiano della Sindrome Emolitico-Uremica

Rapporti ISTISAN 16/17

- Ricerca
 - Applicativo per il controllo dei dati per le SDO.
 - Applicativo per Sorveglianza di donne ad alto rischio genetico-familiare di tumore mammario (ISSIN-HBCR).
 - Comunicazioni per l'EDQM.
 - Gestione delle comunicazioni delle Malattie Sessualmente Trasmesse (MST).
 - Gestione di iscrizioni a congressi/corsi online e pagamenti.
 - Gestione e integrazione dati di un Centro Antivelelo (CAV).
 - Gestione normativa inerente a sostanze cancerogene.
 - Gestione web del Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale (SEIEVA).
 - Progettazione e sviluppo di database per la sorveglianza di donne ad alto rischio genetico-familiare di tumore mammario: network italiano ISS.
 - Progettazione e sviluppo di software per la gestione della rete nazionale dei Registri Tumori italiani/europei.
 - Sviluppo di database e applicazione web per la gestione di Banca Dati Bonifiche.
 - Sviluppo di database e applicazione web per la gestione di Banca Dati Cancerogeni.
 - Sviluppo di database e applicazione web per la gestione di Banca Dati Sensibilizzanti.
 - Sviluppo di database e applicazione web per la gestione delle Fioriture Algali.
 - Sviluppo di database e applicazione web per la raccolta dati sulla sorveglianza HIV.
 - Sviluppo di database e applicazione web per inserimento dati dei campioni inviati dall'ISS ai Laboratori Europei di Riferimento per Escherichia coli (EURL VTEC).
 - Sviluppo di database e applicazione web per inserimento dati dei campioni inviati dall'ISS al Laboratorio Europeo di Riferimento per la ricerca di larve di Trichinella (EURL for Parasites).
 - Sviluppo di database e applicazione web per inserimento dati dei campioni inviati dall'ISS al Laboratorio Europeo di Riferimento per la ricerca di larve di elementi chimici nel cibo di origine animale (EURL-CEFAO).
 - Sviluppo di database e applicazione web per inserimento dati dei campioni inviati dall'ISS all'LNR per la ricerca di residui di inibenti nel latte.
 - Sviluppo di database e applicazione web per inserimento dati dei campioni inviati dall'ISS all'LNR per la ricerca dei metalli pesanti negli alimenti.
 - Schede dati di Sicurezza di sostanze chimiche (Centro nazionale sostanze chimiche).
 - Progetto MEDUSA (MEDicina Utenti SALute in rete), in collaborazione con Settore Documentazione.
 - *I-Top, Ingredients of Tobacco Products* (Centro nazionale sostanze chimiche).
 - Piattaforma informatica per la raccolta e analisi dati del progetto "Network Italiano per il riconoscimento precoce dei Disturbi dello Spettro Autistico".
 - Piattaforma informatica per la gestione delle ispezioni nell'ambito del rilascio della certificazione di conformità alle BPL e della lista nazionale degli ispettori secondo Decreto del Ministro della salute 24 novembre 2015.
 - Piattaforma informatica per la gestione dell'Archivio Preparati Pericolosi, concernente le informazioni relative ai preparati immessi sul mercato e considerati pericolosi per i loro effetti sulla salute o in base ai loro effetti a livello fisico e chimico, compresa la composizione chimica, disciplinati dal DL.vo 65/2003.
- Infrastrutture per reti
 - Infrastruttura informatica di EURO CARE, studio epidemiologico sulla sopravvivenza dei malati di cancro in Europa.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Infrastruttura informatica per Alleanza Contro il Cancro (ACC), fondata nel 2002 dal Ministero della Salute come associazione tra sei istituti oncologici (fondatori) riconosciuti come centro di alto livello di cura del cancro e di ricerca (IRCCS).
- Infrastruttura informatica per la gestione in rete delle Biobanche e dei Centri di Risorse Biologiche (CRB-Net) per il Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita - Presidenza del Consiglio dei Ministri;
- Bioinformatica
- Sviluppo software dedicati alla problematica delle Biobanche.
- Selezione e integrazione di software di diagnostica per immagini.
- Sviluppo dell'infrastruttura hardware e software per l'elaborazione parallela, in particolare per gli studi di genetica basati sul sequenziamento del DNA.
- Implementazione piattaforma *web open source Galaxy*, largamente diffusa nell'ambito della ricerca medica con particolare riferimento all'analisi di una grande mole di dati.

Settore Documentazione

Il Settore Documentazione nel corso del 2015 ha svolto i compiti istituzionali di recupero dell'informazione tecnico-scientifica disponibile online (oltre 624 ricerche bibliografiche per l'utenza interna all'ISS) e di fornitura in formato elettronico di documenti non reperibili in Italia (909 articoli ordinati per l'utenza interna (662) ed esterna (247), attraverso il sistema DOCLINE della NLM di Bethesda, USA).

Ha curato l'aggiornamento del Sistema informativo per la bioetica in linea SIBIL, <http://www.iss.it/sibi/>, aggiungendo 130 nuovi record alla base di dati ed elaborando quotidianamente la rassegna stampa e il calendario di eventi.

Ha proseguito il lavoro di traduzione dei MeSH e il relativo aggiornamento e revisione dei dati (2361 voci nel 2015), per un totale di 57.009 termini tradotti, disponibili sul sito <http://www.iss.it/site/Mesh/>.

Ha collaborato con il CNMR nell'ambito di varie attività, svolgendo ricerche bibliografiche preliminari ad iniziative che coinvolgono il Centro, quali Task 2.5 RD-Action sul tema "Sostenibilità, equità e resilience dei sistemi sanitari". Nell'ambito del progetto "Best practice and knowledge sharing in the clinical management of rare diseases" ha effettuato la ricerca di linee guida su basi dati, su siti Internet governativi o di istituzioni internazionali e qualitativamente validi, nonché la valutazione in doppio, secondo il metodo AGREE II, delle linee guida reperite, ai fini dell'inserimento delle stesse nel data base europeo previsto dal progetto.

Ha partecipato a vari gruppi di lavoro istituzionali, quali ad esempio il progetto CARE (volto alla stesura del Manuale sulla valutazione della comunicazione in ambito SLA). Ha collaborato alla realizzazione di revisioni sistematiche della letteratura scientifica su vari argomenti di salute pubblica, tra cui "Impatto sanitario dei rifiuti pericolosi" per il Dipartimento AMPP e "Echinococcus multilocularis infection in animals" per il Dipartimento MIPI.

Ha inoltre effettuato le ricerche di letteratura scientifica per la linea guida "Emorragia post-partum" (CNE).

Ha preso parte ai lavori di avvio con il panel di esperti e iniziato le ricerche preliminari per le linee guida "Tutela della salute e assistenza socio-sanitaria alle popolazioni migranti", frutto della collaborazione tra ISS, INMP (Istituto Nazionale per la promozione della salute delle popolazioni Migranti e per il contrasto delle malattie della Povertà) e SIMM (Società Italiana di Medicina delle Migrazioni) e "Passaporto biologico dell'atleta".

Ha eseguito per conto del CSC numerose ricerche su archivi online specializzati del settore.

In qualità di unità operativa II del progetto di ricerca GR6 "Alfabetizzazione sanitaria ed empowerment del paziente attraverso lo sviluppo di un sistema informativo elettronico nel

Rapporti ISTISAN 16/17

campo della salute”, finanziato dal Ministero della Salute, ha catalogato e pubblicato sul portale web dedicato al cittadino e al paziente numerose risorse in ambito sanitario, per un totale di 440 record indicizzati con 500 termini MeSH. Nell’ambito del progetto GR6, unitamente al Settore Informatico, ha organizzato e svolto i Corsi di formazione “MEDUSA (MEDicina Utenti SALute in rete). Navigare informati per una partecipazione consapevole: il Disturbo da Deficit di Attenzione e Iperattività (ADHD)”, Milano, Università Cattolica del Sacro Cuore, e “Strumenti per l’empowerment dei pazienti oncologici”, Aviano (PN), Centro di Riferimento Oncologico.

Ha organizzato e svolto due corsi di formazione ECM sul PubMed e la ricerca di informazioni per linee guida, e ha partecipato ad un corso di formazione organizzato dal CNE.

Partecipa alle attività dell’EAHIL (*European Association for Health Information and Libraries*): un’unità del settore è membro eletto dell’*Executive Board* per il triennio 2013-2016; un’unità è membro dell’*Editorial Board* e collabora alla rivista quadrimestrale. Nell’ambito delle attività EAHIL ha partecipato alle riunioni del Board e all’*International Programme Committee* per la Conferenza EAHIL che si svolgerà a Siviglia nel 2016.

Ha collaborato con la rete REI (Rete per l’eccellenza dell’italiano istituzionale) <http://ec.europa.eu/dgs/translation/rei/>, fornendo assistenza ai traduttori della UE per la traduzione di terminologia scientifica.

Settore Biblioteca

Nel corso del 2015 la Biblioteca ha svolto le seguenti attività:

- Acquisizione e gestione di 450 periodici in formato cartaceo con registrazione, trattamento e archiviazione di oltre 2200 fascicoli.
- Acquisizione e gestione di oltre 19.000 periodici in formato elettronico (inclusi titoli open access) e di numerose banche dati documentali con inserimento e verifica dei dati sul catalogo dei periodici elettronici AtoZ.
- Gestione dei contratti consortili per l’accesso a banche dati bibliografiche e testuali.
- Gestione dei prestiti per il personale interno dell’istituto (115 prestiti, 282 solleciti).
- Fornitura dei documenti per richieste provenienti dall’esterno (896, di cui 234 a pagamento).
- Fornitura dei documenti per richieste interne dei ricercatori dell’istituto (263).
- Assistenza in sede agli utenti di sala per ricerche bibliografiche: 4.039.
- Catalogazione descrittiva e semantica dei volumi monografici pervenuti.
- Aggiornamento del catalogo nazionale cumulativo dei periodici ACNP.
- Collaborazione con il Settore Documentazione per la traduzione del dizionario Mesh e per la base dati di bioetica SIBIL.
- Gestione dei siti web della Biblioteca e del Centro Regionale di Documentazione WHO sia in lingua italiana che in lingua inglese.
- Gestione del servizio di reference e assistenza agli utenti.
- Gestione della sala di lettura e dei magazzini librari siti sia nell’edificio principale che nei locali di via Giano Della Bella.
- Organizzazione ed esposizione di materiali del Fondo Rari, in mostre allestite all’interno e all’esterno dell’Istituto.
- Partecipazioni del personale della biblioteca in qualità di relatori a Congressi sia a livello nazionale che internazionale.
- Corso ECM “Le risorse informative biomediche a carattere periodico nel web: percorsi di ricerca” (15-16 giugno), rivolto a 24 operatori dell’SSN (15 crediti).

Rapporti ISTISAN 16/17

- Corso ECM “La biblioteca in rete: basi dati e strumenti di ricerca” (11-13 novembre) rivolto a 24 operatori dell’SSN (21,5 crediti).
- Istituzione del nuovo servizio per gli utenti interni: “Prenota la Sala Lettura” per attività istituzionali di breve durata (riunioni, seminari ecc.).
- Partecipazione al Sistema BIBLIOSAN del Ministero della Salute in qualità di membro effettivo del Comitato di Gestione.
- Sviluppo e gestione del progetto “BIBLIOSAN 2.0”, finanziato dal Ministero della Salute con la creazione di un apposito sito web e aggiornamento continuo dei contenuti.
- Organizzazione del X Workshop BIBLIOSAN “La formazione in Biblioteca: suggerimenti per una comunicazione efficace” (Auditorium IRCCS Bambino Gesù).
- Avvio del progetto di digitalizzazione full text dei volumi costituenti il Fondo Antico, in collaborazione con l’Università di Roma “Sapienza”.

Occorre evidenziare come nel corso degli anni la Biblioteca è andata sempre più caratterizzandosi come un erogatore di servizi a distanza, assicurando l’utilizzazione delle risorse elettroniche (oltre 19.000 titoli di periodici, di cui circa la metà a pagamento, e svariate basi dati) sia all’interno dell’istituto che da postazione remota. La gestione dell’acquisto, dell’inserimento a catalogo e del controllo e manutenzione degli accessi a tali risorse ha dato luogo ai seguenti riscontri statistici:

- Articoli scaricati da risorse a pagamento 249.317.
- Numero di interrogazioni su basi dati a pagamento 21.502.
- Accessi al sito web della Biblioteca 57.638 (Biblioteca 27.627; Centro Documentazione WHO 27.400; Rari 2.611; media 158 visite/giorno).

A questi dati vanno aggiunte le consultazioni sulle risorse ad accesso aperto che non sono tuttavia quantificabili in quanto non disponibili sui siti degli editori.

Settore Attività Editoriali

Nel corso del 2015 il Settore Attività Editoriali (SAE) ha espletato le seguenti attività:

- *Pubblicazioni ISS*
 - Redazione e diffusione delle pubblicazioni editate dall’ISS, su supporto cartaceo e online: *Annali dell’Istituto Superiore di Sanità*, *Notiziario dell’Istituto Superiore di Sanità*, *Rapporti* e *Congressi ISTISAN*, *Dispense per la scuola*, *I beni storico-scientifici*, opuscoli informativi e altre pubblicazioni. Per gli *Annali*, è divenuto pienamente operativo il sistema elettronico per la gestione del flusso redazionale dalla presentazione del lavoro alla pubblicazione. Il sistema, Open Journal System (OJS), utilizzato da numerose riviste scientifiche internazionali, ha facilitato la gestione del processo di peer review da parte della redazione, ma anche degli autori e dei revisori. Ha inoltre permesso l’elaborazione di utili statistiche sulla rivista, che hanno fatto notare un incremento delle submission da 71 a 119 rispetto al 2014. A questi articoli originali vanno aggiunti gli articoli facenti parte di monografie che non passano per OJS (11). Per il *Notiziario*, è andata a pieno regime l’attività del Comitato scientifico e dei referee a garanzia dei contenuti pubblicati nella testata. Per la serie *Rapporti ISTISAN*, sono stati pubblicati più di 50 volumi per un (più di 5500 pagine), e 7 volumi della serie *ISTISAN Congressi*. Prosegue il servizio di e-mail alert per le tutte le serie di pubblicazioni.
 - La competenza editoriale del SAE è stata richiesta inoltre per la pubblicazione di nuova rivista, *Rare Diseases and Orphan Drugs Journal* (RARE) alla quale collabora personale SAE.

Rapporti ISTISAN 16/17

— *Archivio digitale pubblicazioni*

Gestione del database bibliografico delle pubblicazioni prodotte dai ricercatori ISS, con collegamenti a full-text, previa verifica politiche di archiviazione degli editori. Per l'archivio digitale delle pubblicazioni ISS (DSpace ISS) è stata sottolineata la necessità di un coordinamento di funzioni tra il SAE e il Settore informatico per riavviare la gestione dell'archivio e la sua sincronizzazione con il database bibliografico interno, ai fini di una massima visibilità della produzione scientifica dell'Ente.

— *Attività di interesse storico e divulgazione scientifica*

- Recupero e conservazione degli strumenti e fotografie di interesse storico-scientifico dell'ISS e recupero della memoria orale. Il patrimonio di foto storiche (circa 30.000 unità) è stato ordinato in categorie tematiche e predisposto per la scansione e la schedatura con il programma XDams, conforme allo standard del Ministero dei Beni culturali e ambientali di catalogazione dei beni fotografici (scheda F) previsto dall'Istituto Centrale per il Catalogo e la Documentazione (ICCD).
- È stata realizzata una ricerca sulla sanità pubblica a 100 anni dalla prima guerra mondiale, in collaborazione con l'Università di Sassari (a partire da un album fotografico sui prigionieri di guerra dell'Asinara, posseduto dall'ISS). Tale ricerca ha portato alla realizzazione di un convegno in ISS, il 17 settembre 2015 e la produzione di un volume "Memorie e attualità tra storia e salute. Riflessioni sulla sanità pubblica in Italia a cento anni dalla Grande Guerra a partire dall'esperienza dell'Asinara e di Vittoria." nella serie *I beni storico scientifici dell'ISS*.
- È stata realizzata la prima stesura di un volume della serie *I beni storico-scientifici dell'ISS* interamente dedicato alla storia del Laboratorio di Fisica dell'ISS (più di 400 pagine), di cui si prevede la pubblicazione nel corso del 2016. È iniziata anche la lavorazione di un altro volume della stessa serie dedicato alla ricognizione dei beni di interesse storico artistico dell'ISS censiti nell'ambito dell'accordo di collaborazione tra l'ISS e il Ministero per i Beni e le Attività Culturali.
- È proseguita l'attività di catalogazione degli strumenti conservati presso il deposito ISS. È stato prodotto un opuscolo illustrativo degli strumenti in visione permanente presso la Biblioteca e alla conservazione di oggetti di interesse storico non più in uso.
- Promozione dell'immagine istituzionale tramite partecipazione a eventi pubblici: 10° Forum Risk Management in Sanità (Arezzo) con un proprio stand espositivo e la proiezione di video promozionali delle attività ISS.
- Attività rivolte alle scuole in collaborazione con i ricercatori del Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria e del Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare. È stata organizzata la quinta edizione de "I martedì scuola&salute", con una serie di incontri di informazione su tematiche inerenti la microbiologia alimentare e ambientale ("Linee guida per la corretta preparazione delle conserve in ambito domestico"; "L'acqua per il consumo umano: conoscenze scientifiche, normativa, qualità in Italia, sorveglianza e... qualche curiosità") destinati ai docenti delle scuole secondarie per fornire spunti per un'azione didattica.
- Partecipazione, per la prima volta, al Festival della Scienza di Genova (Piazza delle Feste, Area Porto Antico). All'interno di una tensostruttura è stato realizzato un laboratorio interattivo "La salute è una questione di equilibrio. Un percorso in 4 tappe", organizzato in quattro diversi percorsi scientifici rivolti agli studenti delle

Rapporti ISTISAN 16/17

- scuole medie superiori. Hanno collaborato all'iniziativa ricercatori dei Dipartimenti di Ambiente, di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, e di Biologia Cellulare e Neuroscienze.
- Progetto europeo e-Bug. Il SAE ha proseguito l'attività in collaborazione con il Dipartimento MIPI, con lo scopo di sensibilizzare i giovani studenti sul corretto uso degli antibiotici e sul problema dell'antibiotico resistenza.
 - Il volo di Pegaso": Organizzazione, in collaborazione con il CNMR, del sesto concorso artistico-letterario e l'allestimento di una mostra.
- *Attività di collaborazione internazionale*
- America Latina. Nell'ambito del Progetto Nazionale Amianto, finanziato dal Ministero della Salute e coordinato dall'ISS, Dipartimento AMPP, il SAE, come parte dell'Unità Operativa ISS del progetto, ha svolto attività di disseminazione scientifica e formazione sulla prevenzione della patologia da amianto nei Paesi dove l'uso dell'amianto è ancora consentito, con particolare riferimento all'America Latina. Le attività sono state presentate nel Convegno finale del Progetto, organizzato in ISS il 12 novembre 2015.
 - Cooperazione con il Ministero de Salud della Bolivia. Il SAE ha coordinato lo sviluppo degli accordi di cooperazione di collaborazione tecnico-scientifica tra l'ISS e il Ministero de Salud della Bolivia, con il supporto dell'Ambasciata di Bolivia e la Direzione Generale Cooperazione del Ministero degli Esteri per lo sviluppo di ricerche di comune interesse, attività di formazione, diffusione in accesso aperto dell'informazione scientifica, ricntranti soprattutto nell'arca Ambiente e Salute. In tale ambito il SAE ha collaborato con il Dipartimento Ambiente alla predisposizione e attuazione di un programma di formazione di un medico del lavoro boliviano (borsista IILA) presso l'ISS da maggio 2015 a dicembre 2015.
 - Africa. Partecipazione al progetto CASA (*Cohort of African People Starting antiretroviral therapy - an operational research project to improve the quality of care of persons with HIV infection in Ethiopia* - coordinato dal Dipartimento del Farmaco dell'ISS), con 3 missioni a Mekelle (Etiopia), incontri a Roma con rappresentanti etiopi e produzione di materiale didattico multimediale in inglese nell'ambito di un piano di formazione in comunicazione scientifica.
 - Partecipazione attiva ad eventi e manifestazioni congressuali, in particolare nell'ambito della *European Association of Science Editors* (EASE) e della *European Association for Health Information and Libraries* (EAHIL), con ruoli di responsabilità nell'organizzazione di diverse attività [coordinamento di gruppo, partecipazioni a comitati, *editor in chief*].
 - Progetto BRIF. Il SAE ha continuato a partecipare attivamente alle attività del gruppo di lavoro per l'elaborazione di un sistema di valutazione delle biorisorse, denominato *Bioresource Research Impact Factor* (BRIF), nell'ambito del progetto europeo BBMRI. Il sottogruppo "BRIF and journal editors" sta sensibilizzando editori di riviste scientifiche e ricercatori ad utilizzare concretamente le linee guida elaborate con l'obiettivo di facilitare la rintracciabilità e citabilità delle biobanche negli articoli scientifici e giungere a una loro standardizzazione. Ha pubblicato la linea guida "Developing a guideline to standardize the citation of bioresources in journal articles (CoBRA)", inserita nel sito del Network EQUATOR (*Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research*), che valida, raccoglie e promuove

Rapporti ISTISAN 16/17

linee guida nel settore dell'editoria scientifica di interesse biomedico. È stato organizzato un workshop a Tolosa, da ISS e EASE per discutere con i principali esperti del settore come promuovere l'utilizzo di CoBRA da parte di editori scientifici, ricercatori e istituzioni.

- Collaborazione alla Rete di Eccellenza dell'Italiano Istituzionale (REI), promossa dalla Commissione europea (Dipartimento italiano della DG Traduzione), nell'ambito del Gruppo di lavoro "terminologia medica".
 - Partecipazione ai lavori conclusivi dell'ESCO Reference Group "Healthcare and social work activities", per la costituzione di una terminologia internazionale delle professioni in ambito sanitario finalizzata a favorire la mobilità dei lavoratori in Europa, sotto l'egida della CE (*DG Employment, Social Affairs and Inclusion e DG Education and Culture*).
 - Collaborazione con AICA (Associazione Italiana per l'Informatica e il Calcolo Automatico) per la realizzazione di un modulo di certificazione ECDL (*European Computer Driving Licence*) *HealthDoc* per l'organizzazione di attività formativa a favore degli operatori sanitari, relativamente a informazione e documentazione su supporto elettronico in ambito biomedico. Nel mese di giugno è stato organizzato a Roma, con la collaborazione dell'ISS e il patrocinio del Ministero della Salute, un convegno sulle tematiche dei corsi erogati dal Gruppo di lavoro ECDL *HealthDoc* che ha coinvolto tutte le componenti professionali del settore medico scientifico e delle associazioni dei pazienti. Si è inoltre conclusa la procedura di accreditamento, preordinata all'approvazione finale del modulo da parte della Fondazione Europea (ECDL), a seguito della traduzione in inglese del Syllabus ECDL *HealthDoc*.
- *Attività di supporto tecnico*
Realizzazione di materiale grafico, fotografico, multimediale e a stampa a supporto delle attività del SAE e delle attività di ricerca e servizio delle diverse strutture ISS.

Descrizione dei Settori

Settore I – Informatica

Il Settore Informatica progetta sistemi informativi di rilevanza sanitaria e ambientale in collaborazione con i Dipartimenti, i Centri nazionali e i Servizi dell'Istituto; tale attività si estende anche a collaborazioni di carattere internazionale.

Esplica, inoltre, le seguenti attività:

- gestisce la posta elettronica e l'infrastruttura, i server e le reti e ne predispone i collegamenti WAN;
- progetta, sviluppa e gestisce l'infrastruttura informatica dell'Istituto (LAN);
- si occupa dello sviluppo e della gestione di: basi dati, applicazioni tecnico-scientifiche e di sistemi informativi gestionali;
- progetta, sviluppa e coordina il sito istituzionale dell'Ente e i Progetti ad esso collegati;
- effettua seminari e corsi di formazione rivolti al personale interno e dell'SSN.

Rapporti ISTISAN 16/17

Settore II – Documentazione

Il Settore Documentazione ha come compito istituzionale il reperimento dell'informazione tecnico-scientifica disponibile online e la fornitura di documentazione in formato elettronico.

Realizza e gestisce basi dati tra cui il Sistema informativo per la bioetica in linea: <http://www.iss.it/sibi/> e Medusa (Medicina Utenti e Salute in rete) <http://www.iss.it/medusa>.

È il centro di riferimento nazionale per il MEDLARS, e per il sistema DOCLINE della NLM. In tale veste:

- effettua la fornitura di documenti non reperibili in Italia tramite il sistema DOCLINE della NLM, sia per l'utenza interna che, a pagamento, per quella esterna;
- svolge attività di assistenza e consulenza e organizza corsi di perfezionamento e aggiornamento sulle caratteristiche e le modalità di interrogazione del sistema MEDLINE/PubMed;
- ha realizzato e cura l'aggiornamento della traduzione italiana dei MeSH;

Il settore partecipa a progetti di ricerca nazionali e internazionali.

Settore III – Biblioteca

La Biblioteca opera a supporto dell'attività svolta dall'Istituto e è specializzata nella documentazione scientifica di ambito biomedico-sanitario.

Raccoglie e diffonde inoltre tutta la documentazione ricevuta dalla WHO, in qualità di *WHO Documentation Centre* per l'Italia.

Acquisisce, gestisce e cataloga ogni anno oltre 2.200 periodici in formato cartaceo e oltre 6.000 informato elettronico e circa 2.000 pubblicazioni monografiche. Organizza corsi di formazione certificati ECM sull'informazione e la documentazione biomedica.

Svolge servizio di fornitura documenti sia per gli utenti interni che, a pagamento, per quelli esterni. Partecipa alle attività nazionali di fornitura dei documenti (Servizio NILDE) e di catalogazione e localizzazione dei periodici (ACNP).

È inoltre coinvolta, con un ruolo centrale, nel Sistema BIBLIOSAN per la condivisione delle risorse tra i 56 istituti di ricerca afferenti al Ministero della Salute.

Settore IV – Attività Editoriali

Il Settore Attività Editoriali esplica le proprie attività nei seguenti ambiti:

- redazione e diffusione delle pubblicazioni editate dall'ISS sia su supporto cartaceo che online (*Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, *Rapporti ISTISAN* e *ISTISAN Congressi*, *Dispense per la scuola*, *I beni storico-scientifici dell'ISS* e altre serie di rapporti tecnici);
- gestione della base dati bibliografica relativa alle pubblicazioni prodotte dai ricercatori dell'Istituto e dell'archivio digitale DSpace ISS (www.dspace.iss.it);
- progetti europei e nazionali;
- cooperazione internazionale finalizzata alla promozione dell'accesso aperto e della diffusione dell'informazione scientifica in salute pubblica;
- realizzazione di materiale grafico, fotografico e multimediale a supporto delle attività tecnico-scientifiche dell'ISS;
- attività di divulgazione scientifica rivolta alle scuole;

Rapporti ISTISAN 16/17

- iniziative per la conservazione del patrimonio storico-documentario e degli strumenti di interesse museale dell'ente e per il recupero della memoria orale;
- cura dell'immagine istituzionale tramite partecipazione a eventi pubblici e predisposizione di pagine pubblicitarie;
- predisposizione di relazioni sull'attività istituzionale.

Rapporti ISTISAN 16/17

UFFICI DELLA PRESIDENZA

Segreteria del Presidente

La Segreteria del Presidente svolge attività di supporto all'espletamento dei compiti del Presidente, provvedendo al coordinamento delle relative funzioni.

A termini di legge il Presidente è tenuto a predisporre il Piano triennale dell'Istituto e la Relazione annuale dell'attività. A tal fine la Segreteria ha individuato, all'interno dell'Istituto, le professionalità idonee con cui collaborare per l'organizzazione e la stesura di queste due pubblicazioni ufficiali. Sono state focalizzate le informazioni utili da presentare e conseguentemente è stato progettato e realizzato un sistema informatico *ad hoc* che consente di introdurre i dati relativi all'attività espletata e a quella progettuale.

Tale attività prevede: scelta delle informazioni da presentare e analisi delle modalità di presentazione delle stesse; progettazione e creazione di un sistema informatizzato e online per reperire tali informazioni e per la successiva gestione dei dati immessi; assistenza al personale preposto all'input dei dati; controllo e collazione finale del materiale; creazione di grafici e tabelle riepilogativi dei dati ottenuti; organizzazione e presentazione dei dati nelle pubblicazioni ufficiali dell'Istituto (Relazione annuale dell'attività dell'Istituto, Piano Triennale e suo aggiornamento annuale) e come divulgazione al personale dell'Istituto nella forma di rendicontazione dei risultati delle attività scientifiche, di controllo, di consulenza, di formazione, di *expertise* svolte da ogni struttura operante in Istituto.

Nello specifico, nel corso del 2015, è stata pubblicata nella serie dei *Rapporti ISTISAN 15/17* la "Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità sui risultati dell'attività svolta nel 2014", grazie all'ausilio di un applicativo web messo a disposizione di tutte le strutture tecnico-scientifiche dell'Istituto. La progettazione e la messa in opera di tale applicativo web è stata curata dalla Segreteria della Presidenza in stretta collaborazione con il Settore Informatico del SIDBAE. Tale applicativo rende interrogabili e utilizzabili molte delle banche dati già presenti in ISS, quali quelle della matricola (con le informazioni relative al ruolo e all'ubicazione del personale), del SAE (con la lista completa di tutte le pubblicazioni dei ricercatori con relativo *impact factor*), dell'ufficio brevetti e servizi a terzi (con tutte le attività brevettuali e di controllo, valutazione, parere tariffate), del Sistema Contabile Integrato (SCI), con cui sono gestite finanziariamente tutte le linee di ricerca dell'ISS, dell'ufficio protocollo generale e archivio (con tutta la corrispondenza in entrata e in partenza dall'Istituto, scannerizzata e classificata) e infine quella della Presidenza stessa relativa alle designazioni degli esperti per i vari comitati, ispezioni, ecc. Con l'introduzione in rete di tale sistema si sono raggiunti due preziosi risultati: da una parte la Presidenza ha lo strumento idoneo per poter procedere alla rendicontazione annuale delle attività tecnico-scientifiche con omogeneità e attendibilità; dall'altra parte le strutture dell'Istituto possono facilmente consultare le banche dati sopra dette e così gestire operativamente la propria attività quotidiana.

Inoltre, la Segreteria coadiuva il Presidente nella gestione dell'attività di ricerca dell'ISS. Tale gestione riguarda l'intero percorso dei progetti dalla emanazione e/o divulgazione del bando, dalla individuazione delle procedure per la loro compilazione e trasmissione, alla loro raccolta, elaborazione e predisposizione per il successivo inoltramento a eventuali referee. Tali fasi sono corredate dalla gestione delle informazioni e della documentazione fino alla finale approvazione dei progetti da parte degli organi preposti.

Rapporti ISTISAN 16/17

Nel 2015 sono state curate le procedure per l'erogazione del finanziamento all'ISS nell'ambito del Bando Ricerca Sanitaria Finalizzata del Ministero della Salute e Giovani Ricercatori 2013.

Per quanto riguarda il Programma CCM 2015 la Segreteria del Presidente ha curato le procedure relative alla presentazione delle "Proposte di progetti" e le "Azioni centrali" con le relative trasmissioni ufficiali al Ministero della Salute.

La Segreteria si è occupata dell'organizzazione dell'incontro tra alcuni esperti dell'ISS e una delegazione dell'IRAN composta da membri del Parlamento e del Governo, dal Direttore Generale dell'Istituto di Salute Pubblica iraniano e da esperti afferenti all'Osservatorio Iraniano sul Diabete e ad altri centri di ricerca sul diabete per ricevere supporto e discutere le modalità di istituzione e attuazione di una "Commissione sul Diabete" (ISS, 5 novembre 2015).

Inoltre si è occupata dell'organizzazione del Convegno "Antonio Manzoli. La vita, la didattica, la ricerca" (ISS, 9 dicembre 2015) per ripercorrere e celebrare la lunga e brillante attività di insegnamento e ricerca del Prof. Manzoli, che diresse l'ISS per un breve ma intenso periodo.

La Segreteria coadiuva i ricercatori nelle procedure di presentazione di progetti per l'UE, gli NIH americani e altre istituzioni sia pubbliche che private.

La Segreteria gestisce la propria attività attraverso un sistema informatico integrato, realizzato dal Servizio Informatico e costruito per le specifiche esigenze della Presidenza.

Tale sistema, corredato di una etichettatrice per il riconoscimento dei documenti e di uno scanner per l'acquisizione e archiviazione ottica degli stessi, è un database relazionale che permette di svolgere le seguenti attività:

- redazione dei documenti;
- protocollo informatico;
- gestione dell'archivio sia corrente che di deposito attraverso la creazione di un complesso sistema di classificazione ad albero;
- interrogazione di tale archivio su tutti i record;
- gestione informatizzata delle relazioni all'interno e all'esterno dell'Istituto sia in territorio nazionale che internazionale.

La Segreteria provvede anche alla designazione ufficiale degli esperti richiesti dalle varie istituzioni appartenenti all'SSN e da altri organismi statali e regionali nonché da comitati e gruppi di lavoro operanti sia in Italia che all'estero. Tale attività di *expertise* viene costantemente tenuta aggiornata tramite un sistema informatico che può essere interrogato anche a livello periferico dai vari Dipartimenti, Centri e Servizi.

La Segreteria coordina altresì le attività connesse alle Interrogazioni Parlamentari, compresa l'assegnazione agli uffici competenti, la verifica delle risposte nei tempi richiesti, la sottoscrizione del Presidente e il successivo inoltro ai preposti uffici del Ministero della Salute. Provvede, inoltre, al coordinamento delle attività relative alle *Question Time* nei tempi estremamente limitati (2-4 ore) richiesti dal Ministero.

La Segreteria inoltre si occupa di:

- identificare le procedure necessarie all'espletamento dei compiti istituzionali;
- preparare e realizzare le diapositive, attraverso l'idoneo sistema informatico, da presentare a convegni e conferenze cui il Presidente è chiamato a partecipare nel suo ruolo istituzionale;
- registrare informaticamente, verificare il rispetto procedurale e scaricare tutte le pratiche relative all'attività istituzionale che pervengono alla firma del Presidente;
- svolgere tutte le attività relative alla gestione e all'organizzazione degli impegni del Presidente: pianificazione di viaggi in Italia e all'estero, predisposizione della documentazione, contatto con il personale interno ed esterno all'Istituto.

Rapporti ISTISAN 16/17

Ufficio per le Relazioni Esterne

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

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

Le attività dell'URE si collocano nell'ambito delle seguenti linee d'azione:

- cooperazione scientifica e tecnologica: partecipazione alla stesura dei protocolli bilaterali del Governo Italiano con una competenza di natura metodologica e con proposte e attività tecnico-scientifiche;
- cooperazione allo sviluppo: promozione e realizzazione di progetti che ricevono finanziamenti da enti multilaterali (Banca Mondiale, UE, WHO, OECD, UNICEF, Banche di Sviluppo Regionali) o dal Governo italiano (Ministero della Salute e Ministero degli Affari Esteri) in Paesi da questo ritenuti prioritari;
- collaborazione istituzionale, formazione, sviluppo delle risorse umane: partecipazione di esperti a commissioni strategiche internazionali e realizzazione di interventi di formazione e sviluppo delle risorse umane soprattutto nell'area tematica del management sanitario.

Resoconto attività 2015

Sono proseguite le seguenti attività internazionali:

- Progetto *Health Governance Unit*, finanziato dal programma Italo-Egiziano per la remissione del debito, per la costituzione di unità di supporto al processo di riforma sanitaria in Egitto e la costruzione di un laboratorio di biosicurezza di III livello presso il *Medical Research Institute* dell'Università di Alessandria;
- Programma EUROsociAL di cooperazione tecnica dell'Unione Europea sulle disuguaglianze in salute in America Latina;
- EUCERD-*Joint Action*, in collaborazione con il CNMR-ISS per lo sviluppo di piani nazionali sulle malattie rare nei Paesi dell'UE;
- Laboratorio Congiunto Sino-Italiano per la Medicina Tradizionale Cinese (JoSIL-TCM), con la *Tianjin University of Traditional Chinese Medicine*;
- Laboratorio Congiunto (PENTA) per la cooperazione scientifica e tecnologica nel settore della Resilienza e delle minacce su larga scala in Salute Pubblica tra ISS e BEN GURION UNIVERSITY OF THE NEGEV (Israele);
- *Memorandum of Understanding* firmato dall'ISS e il *China National Health Development Research Centre* per la cooperazione nel settore della ricerca sulla scienze mediche e sui sistemi sanitari;
- Nell'ambito del progetto ALERT, oltre alla attività di gestione scientifica e sviluppo strategico del Consorzio e di pubblicazione scientifica, l'attività di prevenzione narrativa per la valutazione e gestione di rischi tossicologici nei contesti privi di sistemi di prevenzione per l'esposizione tossica come i Paesi dell'Africa sub-Sahariana, utilizzando

Rapporti ISTISAN 16/17

- il network “Nutrition & food safety and wholesomeness. Prevention, education and research network” (NOODLES);
- Proseguono le attività nell’ambito dello *European cooperation network* (3 COST Action) e nel network asiatico per la salute unica;
 - Nell’ambito del *Memorandum of Understanding* con il NIVR di Hanoi saranno svolte attività di assistenza tecnica per lo sviluppo di strategie di intervento *One Health* per le esposizioni tossiche;
 - All’interno della *Joint Action EU SHIPSAN ACT*, il Ministero della Salute e l’ISS hanno proseguito le attività relative al WP3 dedicato alla valutazione globale delle attività, inclusi i corsi di formazione;
 - Nel mese di giugno 2015 è iniziato il progetto DARWIN nell’ambito del programma Horizon 2020 in collaborazione con un consorzio composto da Norvegia (capofila), Italia, Svezia, Irlanda, Germania e Israele nel conteso della resilienza delle Comunità;
 - Nel mese di dicembre si è concluso il primo progetto KEP Activity “Development of a training program on Management of Disaster Prevention and Rapid Response” (Ref. No. 1206.007-15) di durata annuale, nel settore delle Emergenze in area Balcanica, sempre finanziato dalla *Central European Initiative*.

Ufficio Stampa

In ottemperanza alla Legge 150/2000, l’Ufficio Stampa, nel 2014, ha curato i rapporti con gli organi di stampa promuovendo l’attività dell’ISS. In quest’ambito sono stati elaborati 25 comunicati stampa e 88 Primi Piani, e relativi “press release” riguardanti l’intera attività dell’Istituto dai progetti di ricerca alle attività di monitoraggio epidemiologico alle pubblicazioni su *peer review*. Nell’ambito della cura dei rapporti con gli organi di stampa ha promosso interventi firmati dagli esperti dell’Istituto relativamente alle aree di competenza dei Dipartimenti e dei Centri.

Le maggiori agenzie di stampa nazionali (Ansa, Adnkronos e AGI) hanno trasmesso più di 1200 notizie d’agenzia riguardanti l’Istituto soprattutto in relazione ad eventi e convegni nazionali e internazionali promossi dall’ISS.

La Rassegna Stampa ha visualizzato 1181 citazioni su tutti i quotidiani nazionali. I media nazionali, non solo la carta stampata ma anche radio e tv, hanno dedicato particolare attenzione sia ai progetti strategici che ai risultati delle ricerche, con particolare interesse all’attività istituzionale per le competenze tecniche e scientifiche.

L’Ufficio Stampa ha coordinato in collaborazione con il Ministero della Salute, nell’anno 2015, alla *Newsletter del National Focal Point* dell’EFSA, autorità europea per la sicurezza alimentare. La newsletter è dedicata alla sicurezza alimentare, il cui compito fondamentale è quello di favorire la circolazione delle informazioni, le iniziative, le novità, gli aspetti di rilievo, informando esperti e non su quanto si sta facendo per promuovere la salute attraverso la sicurezza degli alimenti e l’adozione di comportamenti e stili di vita salutari. Offre inoltre una panoramica della letteratura scientifica più rilevante e di quanto la stampa nazionale e internazionale ha pubblicato sull’argomento, nell’anno sono stati editati 90 documenti.

L’Ufficio Stampa, nell’ambito della Giornata per malattie rare, ha realizzato “Con gli occhi tuoi”, una videofavola i cui destinatari privilegiati sono stati in particolare gli studenti delle scuole primarie. Nel 2015 grazie ad un accordo con la Regione Basilicata è stata distribuita in tutte le scuole primarie della Regione la versione cartacea e il DVD della videofavola, attraverso i laboratori delle classi promuove in modo attivo l’adozione del kit didattico con le attività di

Rapporti ISTISAN 16/17

formazione, scrittura e disegno. I materiali relativi al progetto “Con gli occhi tuoi” sono stati tradotti in modo che potessero essere pubblicati e resi fruibili per l’intera comunità europea dei pazienti che avranno a disposizione il progetto sul sito della Federazione dei pazienti europei della *European Organisation for Rare Disease* (EURORDIS).

La Tabella 4 esplica in numeri l’attività svolta dall’Ufficio Stampa nell’anno 2015.

Tabella 4. Attività svolta dall’Ufficio Stampa nel 2015

Tipologia di comunicazione	n.
Redazione	
Comunicati Stampa	25
Cartelle Stampa	10
Newsletter Focal Point	90
Sito web, Primi Piani	88
Organizzazione eventi	
Conferenza Stampa in collaborazione con WHO sulla mortalità materna	1
Rare Disease Day Partnership con Il Sole 24 ore streaming	1
Premiazione Progetto “Con gli occhi tuoi”	1
Rassegna	
Rassegna stampa articoli lavorati	30281
Primi Piani ISS	
articoli sulle testate	1181
di cui sulle maggiori testate	841
articoli sulle testate nazionali	
<i>La Repubblica</i>	168
<i>Corriere della Sera</i>	122
<i>Sole 24 Ore</i>	90
<i>La Stampa</i>	44
<i>Il Messaggero</i>	77
<i>Il Giornale</i>	174
<i>Il Mattino</i>	76
<i>Avvenire</i>	65
<i>Il Tempo</i>	36
<i>Il Fatto Quotidiano</i>	33
<i>Liberio Quotidiano</i>	20
<i>L’Unità</i>	14
<i>Il Secolo XIX</i>	30
<i>Il Giorno-Carlino-Nazione</i>	45
<i>La Gazzetta dello Sport</i>	15
<i>Espresso</i>	11
<i>Panorama</i>	28
<i>Free Press</i>	31
<i>Periodici</i>	67
Interviste audio e video	195
Agenzie di Stampa (Ansa, ADNK, Agi)	1234

Unità di Bioetica

L’Unità di Bioetica, conformemente alle funzioni che le sono attribuite, ha fornito consulenze e pareri al Commissario e al Presidente, ai Dipartimenti e ai Centri Nazionali dell’ISS.

Rapporti ISTISAN 16/17

Il responsabile dell'Unità di Bioetica è membro del Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB), come rappresentante dell'ISS. Partecipa alle assemblee plenarie, ai gruppi di lavoro e alle riunioni. Ha collaborato alla redazione di tutti i documenti prodotti dal CNB durante l'anno.

È Vicepresidente del Comitato Etico dell'ISS e ne coordina le attività, in collaborazione con la Segreteria del Comitato stesso. Per il Comitato Etico dell'ISS svolge anche il ruolo di referente presso l'AIFA. Ha redatto il "Codice di etica dell'Istituto Superiore di Sanità", adottato dal Comitato Etico.

Ha fornito consulenze e pareri, mediante documenti scritti e interventi, anche a istituzioni con cui l'ISS ha rapporti istituzionali, tra cui: Ministero della Salute, Consiglio Superiore di Sanità e Camera dei Deputati.

È membro della Pontificia Accademia per la Vita e partecipa ai lavori istituzionali e ai gruppi di lavoro.

È membro del Comitato Etico per la Ricerca Scientifica (CERS) della Libera Università Maria SS.ma Assunta (LUMSA) ed esperto presso il Comitato Etico "Lazio 2".

Svolge lezioni e relazioni su invito a congressi e convegni. Svolge attività didattica presso l'ISS e altre istituzioni. Presso l'ISS ha coordinato, come co-direttore scientifico, il corso "Aspetti etici, regolatori e metodologici per la presentazione degli studi clinici ai Comitati Etici", svoltosi tra maggio e novembre 2015.

È membro del Gruppo Tecnico Multidisciplinare per l'autorizzazione alla conservazione del sangue ad uso autologo-dedicato nel caso di particolari patologie, operante presso il Centro Nazionale Trapianti (Decreto Ministeriale 18 novembre 2009).

È membro dell'Organismo Preposto al Benessere degli Animali (OPBA) dell'ISS.

Nel corso del 2015 il responsabile dell'Unità di Bioetica ha prodotto alcune decine di pubblicazioni, la maggior parte delle quali in riviste scientifiche a livello internazionale, soggette a peer review e indicizzate. Svolge il ruolo di reviewer per varie riviste internazionali, nonché di membro dei comitati editoriali di alcune riviste nel settore della bioetica. Con cadenza circa quindicinale, scrive articoli di bioetica nelle pagine culturali de "L'Osservatore Romano". Nell'ottobre 2015 gli articoli sono stati raccolti in un libro intitolato "Bioetica nella sanità".

Rapporti ISTISAN 16/17

DIREZIONE GENERALE

Per quanto concerne le strutture amministrative e l'Unità di gestione tecnica, si riassumono qui di seguito le attività svolte nel corso del 2015.

Attività della Direzione centrale degli affari amministrativi e delle risorse economiche

Con riferimento all'attività svolta dalla Direzione centrale degli affari amministrativi e delle Risorse Economiche (Direzione RE) e agli Uffici alla stessa facenti capo, si forniscono di seguito le informazioni elaborate dalla relativa Direzione.

L'ISS ha vissuto nell'anno 2015 una fase di profonda riorganizzazione determinata, in primo luogo, dalla chiusura del Commissariamento e dall'attivazione del complesso processo riorganizzativo successivo l'adozione dello Statuto (decreto 24/10/014 pubblicato sulla *Gazzetta Ufficiale* 268 del 18/11/2014).

La Direzione RE, oltre all'esecuzione delle funzioni istituzionali di carattere ordinario (individuate dal D.P. 24/10/2003), nel corso del 2015, ha svolto, conformemente alle direttive impartite dal Direttore Generale, una serie di attività che di seguito sinteticamente si individuano.

- Attività di gestione del Gruppo tecnico di lavoro per il coordinamento dei progetti e il trasferimento tecnologico (Disposizione commissariale 16 del 13/11/2014), costituito al fine di definire strumenti appropriati e sostenibili per perseguire obiettivi di efficienza e risultati tangibili nel breve e medio periodo. Tra i numerosi atti predisposti si segnalano, in particolare le linee guida sull'attività brevettuale e un documento informatico per l'attivazione di *spin-off*, mentre sono in fase di definizione l'emendamento all'attuale disciplinare *spin off*, la predisposizione di format inerenti l'accordo di gestione dello *spin-off* e quello per l'utilizzo del logo dell'Istituto e la creazione di un modulo organizzativo, c.d. "Grant Office", costituito da una struttura che agisca da interfaccia tra il mondo della ricerca, quello delle imprese e l'Amministrazione. Con l'obiettivo di ottimizzare e intensificare l'attività di affiancamento amministrativo-contabile dei ricercatori sono state standardizzate le procedure interne e sono stati predisposti format contrattuali *ad hoc* e relazioni varie.
- Coordinamento del Gruppo tecnico di lavoro per le problematiche inerenti il controllo di gestione e la contabilità economico patrimoniale (Disposizione commissariale 17 del 13/11/2014) con l'obiettivo, nell'ambito delle continue evoluzioni normative in materia, di raggiungere obiettivi quali la definizione di un nuovo piano dei conti e una nuova architettura informatico-gestionale-amministrativa nonché una sempre più puntuale gestione amministrativa dei finanziamenti comunitari mediante la predisposizione di manuali operativi *ad hoc*.
- In un'ottica di riequilibrio della situazione economico-finanziaria dell'Istituto, si è reso indispensabile ridefinire le fattispecie che determinano le entrate, con particolare riferimento alla revisione delle tariffe dei servizi resi a terzi (c.d. Tariffario). Gli interventi individuati, sono stati elaborati in base all'attuale assetto economico-finanziario e saranno oggetto di ridefinizione successivamente all'adozione di un sistema di contabilità e di controllo di gestione, che determinerà criteri uniformi, comparabili e

Rapporti ISTISAN 16/17

oggettivi. I suddetti interventi e la contestuale eliminazione delle criticità emerse nell'ambito delle convenzioni con committenza esterna permetteranno non solo di incrementare le entrate, bensì di raggiungere una serie di obiettivi essenziali per l'ente, quali:

- consentire l'adeguamento di apparecchiature, strutture edilizie e impianti (sicurezza);
 - coprire i costi delle attività (ottimizzazione);
 - migliorare le procedure di gestione (ottimizzazione);
 - incrementare fattori produttivi (competitività);
 - porre attenzione al mercato europeo (attrazione risorse).
- La Direzione RE ha, altresì, compiuto un'analisi approfondita dei contratti di ricerca che prevedano un corrispettivo assoggettabile ad IVA. Si tratta di contratti finalizzati alla prestazione di servizi (come, ad esempio, lo svolgimento di particolari analisi, il rilascio di certificazioni, ecc.) le cui attività danno luogo a specifiche commesse. Tra tali tipologie di contratto rientrano anche quelli proposti da organismi internazionali (es. WHO, ECHA, EDQM). Fino ad oggi i contratti sono stati gestiti con le modalità proprie delle convenzioni e i relativi contributi sono stati destinati al finanziamento di costi diretti aggiuntivi. A seguito della suddetta analisi delle varie tipologie è emersa, invece, un'analogia di tali fattispecie con la categoria dei c.d. servizi a terzi ai quali si è proposto di far affluire i relativi contributi nell'apposito capitolo di entrata facendo fronte a eventuali e specifiche esigenze di funzionamento con risorse strutturali (di bilancio). Si è, infatti, avuto modo di verificare come i corrispettivi di tali commesse non siano retribuitivi di tutti i fattori utilizzati e la gestione centralizzata dovrebbe consentire una più idonea remunerazione degli stessi e una progressiva riduzione dei costi aggiuntivi. In tale contesto si evidenzia che è in fase di definizione da parte della Direzione Risorse Economiche il Regolamento per la disciplina delle prestazioni per conto terzi. Con l'applicazione del predetto Regolamento si intendono promuovere, come detto, le attività dell'Istituto suscettibili di generare entrate finanziarie attraverso criteri basati sul miglioramento dell'efficienza delle strutture, sull'incentivazione degli operatori coinvolti e su un efficace e sistematico uso dei mezzi di informazione circa prestazioni e servizi disponibili presso l'Istituto.
- Analisi delle criticità emerse nell'ambito delle diverse tipologie di personale e gestione delle risorse umane, nelle more dell'elaborazione e adozione del regolamento del personale.
- In un'ottica di ottimizzazione generale, si è proposto di prevedere un periodo, definito "Anno Zero" in cui:
- ridefinire le modalità di ingresso introducendo nuove procedure con ricognizione e verifica dell'idoneità dei soggetti;
 - elaborare, in conformità con gli istituti oggi vigenti, una netta distinzione tra "attività di formazione" (borse di studio, dottorati di ricerca e tirocini curriculari) e "attività di reclutamento" (contratti a tempo determinato e contratti di collaborazione coordinata e continuativa) individuando distinti processi organizzativi;
 - porre in stand-by nuove attivazioni di contratti a tempo determinato (con alcune specifiche eccezioni);
 - selezionare, in coerenza con gli obiettivi dell'Istituto, le attivazioni delle borse di studio e disciplinare le nuove procedure di accesso attraverso l'utilizzo di strumenti quali il turnover.

Rapporti ISTISAN 16/17

Con l'obiettivo di permettere una maggiore interazione tra strutture e personale è stata, altresì, creata una piattaforma informatica momentaneamente denominata Work-ISS.

- Sono state, inoltre, attivate le necessarie attività istruttorie di studio e approfondimento, che hanno determinato l'elaborazione del Regolamento di contabilità ed ha contribuito alla stesura del Regolamento di organizzazione e funzionamento dell'Istituto. A seguito dell'adozione di quest'ultimo Regolamento, l'organizzazione dell'Area operativa tecnico/scientifica è stata profondamente revisionata articolandosi, infatti, in 6 Dipartimenti e 19 Centri e con la previsione di nuovi Servizi tecnico-scientifici e strutture.
- La Direzione RE ha, altresì, curato:
 - la redazione del rendiconto generale relativo all'esercizio finanziario 2014;
 - l'elaborazione del bilancio di previsione 2016;
 - lo svolgimento di tutte le attività connesse agli adempimenti previsti dal DL.vo 33/2013 in materia di trasparenza, con particolare riferimento alla pubblicazione dei dati in materia di ordini e contratti;
 - lo svolgimento di tutte le attività connesse agli adempimenti previsti dal DL.vo 196/2003 "Codice in materia di protezione dei dati personali" (privacy, accesso agli atti, ecc.);
 - lo svolgimento delle attività di coordinamento della gestione delle procedure informatiche inerenti il sistema contabile e le presenze del personale fornendo la relativa assistenza agli utenti;
 - la predisposizione dei piani operativi per la gestione delle attività di ricerca progettuale, nazionale e internazionale.

Tutto ciò premesso, la Direzione RE ha coordinato le attività di competenza degli Uffici che di seguito si riportano.

Ufficio I - Contabilità e bilancio, servizi a terzi

L'Ufficio I RE nel corso del 2015, nell'ambito degli obiettivi assegnati ha svolto le seguenti attività:

- predisposizione e invio delle note di sollecito ai clienti per le fatture commerciali insolute al 31 dicembre 2014;
- monitoraggio dell'andamento delle riscossioni previste;
- perfezionamento della collaborazione con i Dipartimenti/Centri al fine di monitorare le riscossioni e conseguente diminuzione dei tempi medi di riscossione dei "sospesi" relativi ai servizi a terzi;
- attività di supporto alla Direzione RE nella redazione dell'adottando Regolamento di Contabilità di concerto con il responsabile dell'Ufficio Contratti;
- predisposizione di un contributo documentale ai fini dell'aggiornamento dei contenuti del portale ai sensi del DL.vo 33/2013 sull'Amministrazione Trasparente. A tal fine, si precisa che sono stati curati gli adempimenti finalizzati alla pubblicazione degli atti concernenti i seguenti argomenti: Performance; Attività e Procedimenti; Bandi di gare e contratti (Dataset Appalti 2014/2015); Bilanci; Beni immobili e Gestione del Patrimonio; Servizi erogati; Pagamenti delle Amministrazioni (Indicazione Tempi medi di pagamento);
- predisposizione del bilancio consuntivo relativo all'esercizio finanziario 2014 e del bilancio di previsione 2016;

Rapporti ISTISAN 16/17

- è proseguita l'attività di circolarizzazione dei crediti e dei debiti dell'Istituto nonché l'attività di formazione e supporto svolta a favore del personale dell'Istituto incaricato di procedere alla rilevazione contabile di acquisti di beni e servizi;
- è proseguita nel rispetto delle procedure e della normativa vigente la gestione dell'Ufficio Cassa e dei sistemi di scrittura contabile, nonché l'attuazione dei controlli formali svolti dall'ufficio in merito ad atti di accertamento, impegno, riscossione e pagamenti;
- il rapporto con l'Istituto di Credito Tesoriere (Nuova Banca delle Marche) si è svolto nel 2015 con puntualità ed efficienza e con esito positivo si sono altresì svolte le procedure coordinate con l'Igepa per la gestione dei flussi finanziari effettuati tramite la Tesoreria Centrale presso la Banca d'Italia;
- sono proseguite in maniera corretta le rilevazioni delle attività di competenza di Centri e Dipartimenti nell'ambito dei servizi a pagamento resi a terzi.

Ufficio II - Affari fiscali

L'Ufficio II RE nel corso del 2015, nell'ambito degli obiettivi assegnati ha svolto le seguenti attività:

- realizzazione di un percorso formativo finalizzato all'illustrazione delle novità in materia di fatturazione elettronica. Come noto a seguito di significative innovazioni normative qualsiasi fattura commerciale emessa nei confronti dell'Istituto a fare data dal 31 marzo 2015 deve essere trasmessa in formato necessariamente elettronico mediante il Sistema d'Interchange gestito dal MEF. Si è resa pertanto necessario non solo divulgare ampiamente al personale interessato significato e portata di tale innovazione, ma anche illustrare le linee generali dell'architettura informatica del nuovo sistema gestionale Digit-go destinato ad recepire i documenti processati dalla predetta piattaforma informatica. Il percorso formativo/informativo così sommariamente indicato ha trovato poi saliente manifestazione nella redazione di un manuale operativo messo a disposizione sul portale applicativo dell'ente nonché nell'organizzazione di appositi incontri volti ad illustrare, anche mediante slides allo scopo create, le novità in parola;
- collaudo di funzionalità del sistema informatico Digit-go per la ricezione e invio di fatture elettroniche. L'attività svolta dall'Ufficio ha permesso di assicurare piena operatività all'Istituto in linea con la decorrenza indicata del 31 marzo 2015 per la ricezione con modalità esclusivamente informatica delle fatture commerciali;
- monitoraggio delle fatture elettroniche attive e passive con supporto all'utenza dipartimentale. L'avvio delle procedure gestionali in materia di fatturazione elettronica non è stato, come d'altronde era facile immaginarsi, del tutto scevro da difficoltà pratiche. Da un lato si sono verificate alcune occasionali disfunzioni di natura informatica risolte con l'intervento della Società detentrica della piattaforma Digit-go; dall'altro particolarmente complessa è risultata talora la corretta individuazione degli Uffici destinatari dei documenti pervenuti, a motivo della non esatta individuazione da parte del prestatore esterno del codice univoco della struttura dell'ente volta in volta interessata. Anche in questo caso l'Ufficio, in possesso di chiave d'accesso a tutte le fatture pervenute, ha svolto una rilevante opera di coordinamento e smistamento, assicurando piena funzionalità nel primo periodo operativo della piattaforma telematica;
- supporto ai dipendenti nella elaborazione del modello 730/2015. Come noto la novità in materia consiste nella possibilità di diretto inoltra on line, da parte del singolo contribuente, della propria dichiarazione, eventualmente fruendo dei vantaggi connessi all'utilizzo del modello già precompilato messo a disposizione dell'Agenzia delle Entrate.

Rapporti ISTISAN 16/17

In materia l'Ufficio ha svolto un'intensa campagna di informazione e illustrazione delle nuove procedure, fornendo ausilio (telefonico e tra presenti) all'utenza. Persiste la necessità di attentamente vagliare il buon esito delle innovazioni accennate per quanto concerne i titolari di redditi assimilati (incaricati di collaborazione, borsisti) di cui, viste le caratteristiche tecniche della procedura messa in atto dall'Agenzia delle entrate, potrebbe non risultare garantita l'effettiva ricezione dei modelli inviati. Di tale evenienza l'Ufficio ha fornito ampia contezza agli interessati, effettuando analitici controlli delle relative risultanze fiscali e mantenendo costantemente informata l'utenza;

- verifica ordini di acquisto effettuati in ambito MEPA ed extra – MEPA per liquidazione imposta di bollo. In collaborazione con gli Uffici I e III si è dato corso ad alcune implementazioni informatiche finalizzate a facilitare l'acquisizione dei relativi dati, al fine di facilitare le operazioni di liquidazione dell'imposta di bollo virtuale da effettuare nell'anno 2016. Tale acquisizione si è completata in concomitanza con la chiusura, nel mese dicembre 2015, del sistema contabile SCI in uso all'Istituto;
- verifica fatture attive emesse ai fini della liquidazione dell'imposta virtuale di bollo;
- è proseguita nel rispetto delle scadenze previste e della normativa vigente l'attività di redazione ed emissione delle dichiarazioni fiscali periodiche e delle Liquidazioni IVA;

Ufficio III - Contratti, servizi e spese in economia, contratti all'estero

L'Ufficio III RE nel corso del 2015, nell'ambito degli obiettivi assegnati ha svolto le seguenti attività:

- rispetto dei termini di pagamento dei fornitori imposti dal DL.vo 192/2012 e predisposizione di modifiche organizzative imposte dall'avvento della fatturazione elettronica che, come già detto, è divenuta l'unica modalità di ricezione delle fatture a far data dal 31 marzo 2015. I tempi medi di pagamento sono largamente inferiori al termine di 60 gg. dall'emissione della fattura come desumibile dagli indicatori relativi alla tempestività dei pagamenti. Con riferimento a quanto disposto dall'art. 33 del Decreto n. 33, è stato rispettato l'obbligo di pubblicazione dell'indicatore della tempestività di pagamento con cadenza trimestrale;
- perfezionamento della collaborazione con gli uffici competenti in tema di adempimenti connessi all'adozione del mandato informatico. Si è proceduto, infatti, di concerto con l'ufficio di Ragioneria e con l'ufficio fiscale, alla definizione delle modifiche da apportare al sistema contabile integrato e all'adozione del tracciato informatico indispensabile al recepimento del flusso informatico da parte dell'Istituto di credito Tesoriere in considerazione delle richieste tecniche imposte in materia dall'ABI;
- verifica dei prezzi di riferimento nelle procedure di acquisto dell'Ente. A tale proposito, si segnala che a fronte di ogni procedura di acquisto di beni e servizi si procede alla preventiva verifica della sussistenza dei prezzi delle Convenzioni Consip e, ove non presenti, alla consultazione dei prezzi indicati dall'ANAC, ai sensi e per gli effetti di cui al DL 66/2014, fermo restando quanto previsto dall'art. 89 del Codice degli Appalti. Si sottolinea come si sia proceduto a fornire all'ANAC tutte le informazioni propedeutiche all'implementazione dell'archivio dei prezzi medi introdotto dalla predetta normativa;
- ricorso agli acquisti CONSIP e mediante MEPA. Contestualmente agli accertamenti posti in essere sul versante dei prezzi di riferimento sono stati costantemente monitorati i bandi pubblicati sulla piattaforma MEPA unitamente ai meta-prodotti presenti sulla stessa come pure le Convenzioni e gli Accordi quadro attivati da Consip ai sensi e per gli effetti di quanto previsto dalla normativa di settore e, da ultimo, dalla Legge di Stabilità 2016.

Rapporti ISTISAN 16/17

Ufficio IV - Convenzioni, consorzi, fondazioni, partecipazioni societarie, brevetti

Nel corso del 2015 gli ambiti di interesse dell'Ufficio IV RE sono stati soprattutto i seguenti:

- Horizon 2020. È il nuovo programma dell'Unione europea per il finanziamento della ricerca e dell'innovazione; rappresenta il più importante progetto comunitario dal punto di vista finanziario; riunisce e rafforza le attività in precedenza finanziate nell'ambito del Settimo programma quadro di Ricerca e sviluppo tecnologico (7PQ), nonché le sezioni che riguardano l'innovazione, contenute nel Programma Competitività e Innovazione (CIP) (entrambi conclusi il 31 dicembre 2013). La durata di Horizon2020 si estende dal 1° gennaio 2014 al 31 dicembre 2020.
- Nell'ambito delle attività europee l'Istituto partecipa, inoltre, al *3rd Health Programme* (2014-2020) della Commissione Europea. Tale programma rappresenta il principale strumento di cui la CE si avvale per dare esecuzione alla strategia europea per la salute e viene attuato mediante piani di lavoro annuali. L'Istituto, al momento, si trova coinvolto come coordinatore e come partner in vari *Joint Action* e progetti in materia di creazione di sistemi sanitari innovativi, efficienti e sostenibili con l'obiettivo di promuovere la salute, prevenire le malattie e incoraggiare ambienti favorevoli a stili di vita sani tenendo conto del principio "la salute in tutte le politiche", proteggere i cittadini dell'Unione da gravi minacce sanitarie transfrontaliere e facilitare l'accesso a un'assistenza sanitaria migliore e più sicura per i cittadini dell'Unione.
- Il Ministero della Salute, Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, ogni anno pubblica un bando contenente i criteri e le modalità per la presentazione e per la successiva valutazione delle proposte progettuali finalizzate alla realizzazione del programma di attività attinenti al Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM). Per l'anno 2015 il CCM ha assegnato all'Istituto 19 progetti per un totale di Euro 3.180.343,00, cui si affiancano due ulteriori attività (da gestirsi con le stesse regole del CCM per un importo di Euro 266.000,00).
- L'art. 1, comma 409 della Legge 266/2005, ha stabilito che il contributo versato dalle aziende produttrici e distributrici di dispositivi medici sia utilizzato per il "miglioramento e potenziamento delle attività del settore dei dispositivi medici con particolare riguardo alle attività di sorveglianza del mercato, alla attività di vigilanza sugli incidenti, alla formazione del personale ispettivo, all'attività di informazione nei riguardi degli operatori professionali e del pubblico, alla effettuazione di studi in materia di valutazione tecnologica". In questo contesto normativo, il Ministero della Salute, per rispondere a quanto stabilito dalla legge, si avvale della collaborazione dell'Istituto, in particolare per potenziare l'attività di vigilanza e sorveglianza nell'ambito dei dispositivi medici e la formazione del personale ispettivo. Per tali attività, Il Ministero della Salute, Direzione Generale dei Dispositivi Medici, stipula con l'Istituto accordi di collaborazione definendo di volta in volta l'area di intervento e lo stanziamento economico. I programmi hanno generalmente una durata di 18 mesi, prorogabile previa presentazione di richiesta motivata. Per il 2015 sono stati sottoscritti accordi per Euro 2.122.000,00.
- L'Ufficio IV ha continuato a gestire i progetti approvati nell'ambito del bando di Ricerca Finalizzata e Giovani Ricercatori 2011/2012.
- A seguito della partecipazione dei ricercatori dell'ISS al bando AIRC 2015 sono stati approvati numerosi progetti dal Consiglio Direttivo AIRC e finanziati a far data dall'1/1/2016.
- Nell'ambito del bando 2014 della Regione Lazio sono stati finanziati tre progetti di durata biennale con decorrenza 2016.

Rapporti ISTISAN 16/17

- L'Ufficio IV ha continuato la gestione giuridica ed economica del personale con contratto di collaborazione coordinata e continuativa nonché quella contabile afferente ai dipendenti a tempo determinato con finanziamento, in entrambi i casi, gravante su fondi di progetti di ricerca e accordi di collaborazione.
- Ha continuato a porre in essere gli adempimenti connessi con l'attività brevettuale gestendo il portafoglio delle invenzioni brevettate dell'Istituto.

Ufficio V - Centro elaborazione dati, affari amministrativi e relazioni con il pubblico

L'Ufficio V RE, nel corso del 2015, ha continuato a svolgere, nel rispetto delle procedure e della normativa vigente, le proprie funzioni istituzionali inerenti gli argomenti di seguito riportati:

- Contabilità
- Gestione presenze del personale dipendente
- Amministrazione Trasparente
- Accesso ai documenti amministrativi
- Privacy
- Assistenza software e hardware
- Gestione del Sistema Contabile SCI e, per quanto concerne l'area delle presenze, dei seguenti sistemi applicativi: Term&Talk, Time@web, Stop&Go e TimeWork.

Quale considerazione finale, si ritiene di richiamare ancora una volta l'attenzione sulla complessa fase di riordino che ha caratterizzato, nell'anno 2015, l'attività della scrivente Direzione.

Attività della Direzione centrale delle risorse umane e degli affari generali

Con riguardo all'attività propria dei singoli Uffici facenti capo alla Direzione centrale delle Risorse Umane e degli affari generali (Direzione RU), si forniscono di seguito le informazioni elaborate dalla relativa Direzione.

Nel 2015 la Direzione RU, oltre a svolgere le ordinarie attività inerenti la costituzione e la gestione dei rapporti di lavoro del personale dipendente, ha continuato ad essere impegnata, come tutte le strutture dell'Istituto, negli adempimenti preliminari scaturiti dalla procedura di riordino dell'ISS (nell'ambito del processo di Riorganizzazione ai sensi dell'art. 2 del DL.vo 106/2012).

La fase di commissariamento dell'Istituto, protrattosi fino alla prima metà dell'anno, con la decadenza degli Organi, ha determinato la necessità di proseguire nell'individuazione di tutti i possibili margini di economia e razionalizzazione della spesa allo scopo di perseguire il più rapidamente possibile un riequilibrio di bilancio che consentisse la fine della gestione commissariale.

Tale lavoro ha riguardato l'intero Istituto e, per la parte di propria competenza, la Direzione RU. Di particolare rilevanza nell'anno:

- La gestione dei contratti a tempo determinato sulla base di quanto disposto dalla Legge 125/2013 che ha permesso il rinnovo per quei dipendenti che avevano maturato, alla data di pubblicazione di detta Legge, almeno tre anni di servizio alle proprie dipendenze.

Rapporti ISTISAN 16/17

- La stipula con le Organizzazioni Sindacali di un accordo decentrato di ente che consentisse la prorogabilità oltre il quinquennio anche di quei contratti non rientranti nella fattispecie disciplinata dalla Legge 125/2013. Tale contratto decentrato è stato stipulato secondo l'art. 19, comma 2 del DL 81/2015 che, in combinato disposto con l'art. 51 del medesimo contratto nel dettare disposizioni in merito alla durata e al numero di proroghe dei contratti di lavoro a termine, fa esplicitamente salve le diverse disposizioni di contratti collettivi stipulati a livello nazionale, territoriale o aziendale con le organizzazioni sindacali più rappresentative.
- Il reperimento dei fondi per garantire la copertura di tali contratti e rendere possibile i rinnovi secondo la suddetta normativa, ha impegnato i Responsabili Scientifici e di conseguenza gli uffici amministrativi, data la limitatezza delle risorse finanziarie disponibili.
- Le assunzioni obbligatorie riservate al personale disabile Legge 68/1999 e disciplinate dalla Convenzione che l'ISS ha sottoscritto con la Provincia di Roma Dipartimento III, Servizio 1 "Politiche del Lavoro e Servizi per l'impiego" in data 26/05/2014. Contemporaneamente alle assunzioni previste in detta Convenzione si è provveduto ad aggiornare, secondo la nuova normativa, il computo della relativa quota d'obbligo.
- L'ordinaria attività dei diversi settori è proseguita, nell'anno, secondo quanto analiticamente riepilogato ufficio per ufficio.

Ufficio I - Affari legali

Ai sensi dell'art. 23, comma 2-I del D.P. 24 gennaio 2003 e s.m.e.i., l'Ufficio I RU "fornisce consulenza giuridica in ordine alle diverse problematiche emergenti attinenti alla gestione dell'Istituto e alla corretta interpretazione e applicazione delle norme; provvede, su apposito mandato, a curare gli interessi dell'istituto davanti alle magistrature ordinarie e amministrative-contabili". Nell'ambito delle descritte competenze, l'Ufficio I ha curato la predisposizione di memorie difensive per la tutela degli interessi di questa Amministrazione nei diversi contenziosi, provvedendo a mantenere stretti contatti con l'Avvocatura di Stato, quale Organo patrocinante, e con tutte le strutture e i soggetti di volta in volta interessati.

L'attività difensiva e istruttoria ha avuto per oggetto:

- pignoramenti presso terzi nei confronti di dipendenti di ruolo e non dell'ISS, in questo caso l'Ufficio ha presenziato in udienza per rendere la dichiarazione ex art. 547 c.p.c.;
- predisposizione di memorie difensive per ricorsi ordinari al TAR e al Consiglio di Stato, nello specifico:
 - CT 21143/15 Ricorso in appello al Consiglio di Stato proposto dal Dott. Fabio Zanasi c/ ISS;
 - CT 3227/2015 Ricorso ex artt. 700 e 696 bis e segg. c.p.c. proposto dalla C.T.S.V. Srl innanzi al Tribunale Ordinario di Roma;
 - Atto di citazione proposto dalla C.T.S.V. Srl innanzi al Tribunale Ordinario di Roma c/ ISS. Richiesta relazione istruttoria;
 - CT 5972/2015 Atto di citazione innanzi al Tribunale Civile di Roma ad istanza di Alessandro Cantagalli nei confronti di ISS.Trasmissione accordo transattivo.
- L'Ufficio ha collaborato con altri Uffici Amministrativi dell'Ente e con il Direttore Generale, alla gestione del contenzioso INAIL, di particolare rilievo per l'Ente sotto il profilo economico, per il quale si è reso necessario oltre allo strumento giurisdizionale, individuare attraverso la partecipazione a tavoli tecnici ai quali erano presenti tutte le

Rapporti ISTISAN 16/17

- Amministrazioni coinvolte, soluzioni strategiche quali quelle normative con contestuale predisposizione delle memorie difensive;
- Gestione dei sinistri riguardanti dipendenti ISS e contestuali richieste di risarcimento danni ex Legge 990/1969 e s.m.e.i., in particolare sono state predisposte 17 diffide;
 - Recupero del credito in osservanza alla vigente disciplina riguardante la prestazione di servizi resi dall'Istituto a titolo oneroso in favore di terzi, in questo caso sono state predisposte le seguenti diffide:
 - Classimplant FA/467/2013 diffida del 29/04/2015;
 - Awascoll FA/492/2013 diffida del 29/4/2015;
 - International Medica & Surgical Ind. srl FA/369/2013 diffida del 24/7/15;
 - Lab. Pasteur FA/ 26/2013 diffida del 29/04/2015;
 - Lab. Pasteur FA/94/2013 diffida del 29/04/2015;
 - Studio Cons. Tec. Medica FA/282/2013 diffida del 29/04/2015.
 - L'Ufficio ha avviato tutte le procedure concernenti l'attività di recupero del credito nei confronti di Società che hanno proposto innanzi ai diversi Tribunali ordinari sez. Fallimentare istanza di approvazione del piano concordatario, con conseguente iscrizione al passivo dell'ISS, nello specifico:
 - Fallimento Società Asteria;
 - Fallimento Società Axel;
 - Fallimento Società Unibar;
 - Fallimento Società Scintech Corporation;
 - Fallimento Società Studio Cons. Tec. Medica.
 - Ha fornito attività di supporto nei casi di incombenti istruttori che, su disposizione dell'Organo giudicante vengono attribuiti all'ISS in qualità di Ente pubblico estraneo alla controversia, in particolare l'Ufficio ha provveduto a predisporre i Decreti di nomina dei Tecnici verificatori, nonché a svolgere funzione di raccordo tra l'Organo giudicante e il Dipartimento competente per materia, al fine di ottemperare nelle modalità e nei termini indicati nelle ordinanze, in particolare sono state istruite le seguenti procedure:
 - Rg 6314/2013, integrato da motivi aggiunti, proposto innanzi al TAR Lazio da Associazione Codacons e art. 32 A.i.d.m.a. nei confronti del Ministero dell'Ambiente *et al.* Ordinanza n. 9151/2015, notificata in data 14/7/2015, prot. di arrivo n. 21034/RU86;
 - Rg 10514/14 Ordinanza del Consiglio di Stato n. 1239/2015 Siemens Spa c/ Consip Spa;
 - Ordinanza Collegiale n. 1657/15 pronunciata dal TAR Calabria sul ricorso Rg 1200/15 FATER SpA contro Azienda Sanitaria Provinciale di Vibo Valentia e nei confronti di Serenity SpA;
 - Ordinanze n. 12418/15 e n. 12424/15 emesse dal TAR Lazio nell'ambito, rispettivamente, del giudizio Rg n. 11738/15 e Rg. n. 11741/15;
 - Sentenza breve n. 548/2014, emessa dal TAR Umbria, Sez. I, nell'ambito del ricorso Rg 145/2014 instaurato da Baxter SpA c/ Azienda Ospedaliera di Perugia e nei confronti di AbbVie srl Incombente istruttorio a carico dell'ISS;
 - Sentenza breve n. 547/2014, emessa dal TAR Umbria, Sez. I, nell'ambito del ricorso Rg 182/2014 instaurato da Primal Critical Care Italia SpA c/ Azienda Ospedaliera di Perugia e nei confronti di AbbVie srl Incombente istruttorio a carico dell'ISS;
 - Sentenza non definitiva n. 598/2014, emessa dal TAR Umbria su ricorso Tecnosanimed srl c/ Azienda Ospedaliera "S. Maria" di Terni e nei confronti di Johnson & Johnson SpA;

Rapporti ISTISAN 16/17

- Giudizio di responsabilità amministrativa n. 59788R instaurato innanzi alla Corte dei Conti, Sezione Giurisdizionale per la Regione Toscana. Ordinanza della Corte dei Conti n. 73/2015 del 15/5/2015 emessa nell'udienza del 10/12/2014. Consulenza Tecnica d'Ufficio a carico dell'ISS.
- Questa Unità ha espresso il proprio parere circa l'opportunità/legittimità in merito alle numerose richieste di accesso agli atti che, con sempre maggiore frequenza, pervengono presso questo Istituto. In alcuni casi la scrivente ha provveduto a rispondere direttamente alle suddette istanze, in accordo con i Dipartimenti e/o Centri alle quali le stesse erano rivolte.
- Nel corso dell'anno in esame l'Ufficio ha, inoltre, relazionandosi con i Dipartimenti e/o Centri, nonché con la Direzione Generale e con i competenti Uffici Amministrativi, fornito il supporto giuridico per la predisposizione delle risposte da trasmettere all'Ufficio Legislativo del Ministero della Salute in ordine a diverse questioni.
- L'Ufficio I ha svolto un'importante e cospicua attività di consulenza fornendo pareri tecnico-giuridici in ordine alle diverse e numerose questioni prospettate dagli Uffici delle Direzioni Amministrative e dai Dipartimenti e Centri.
- Questo Ufficio ha gestito il relativo articolo di bilancio di competenza (Cap. 180 "Spese, liti e arbitraggi") effettuando, ove espressamente previsto per effetto della vigente normativa:
 - Pagamento spese legali per atti di precetto e per sentenze emesse;
 - Pagamento contributi unificati;
 - pagamento CTU;
 - pagamento imposte di registro.

Inoltre ha fornito consulenze giuridiche in ordine alle diverse problematiche attinenti alle strutture ISS per la corretta interpretazione e applicazione delle norme.

Ufficio II - Affari generali, relazioni sindacali e servizi interni

All'Ufficio II RU sono assegnate le seguenti attribuzioni:

- Affari generali e riservati; affari non attribuiti ad altri uffici;
- Relazioni con le organizzazioni sindacali; coordinamento, monitoraggio e verifica dell'applicazione dei CCNL e dei contratti integrativi da parte dei vari uffici;
- Protocollo Generale e Archivio;
- Ufficio postale;
- Sorveglianza e portinerie;
- Ufficio del Consegnatario;
- Sistemi telefonici.

Sezione affari generali

Nell'anno 2015 sono state effettuate complessivamente 76 affissioni all'Albo dell'ISS, di cui: n. 38 concernenti bandi per il conferimento di incarichi temporanei di collaborazione; 2 concernenti selezioni pubbliche del personale; 7 concernenti disposizioni del Commissario Straordinario dell'ISS; 2 concernenti bandi di gara di appalto; 9 concernenti la pubblicazione del Bollettino Ufficiale dell'ISS; 2 concernenti l'elenco dei fornitori e appaltatori di servizi accreditati in ISS; 7 concernenti il Rinnovo delle Rappresentanze Sindacali Unitarie (RSU) dell'ISS; concernenti le Elezioni per la individuazione delle due componenti interne in seno al Comitato Scientifico dell'ISS e 4 di vario oggetto.

Rapporti ISTISAN 16/17

I documenti affissi all'Albo, consultabili in formato cartaceo presso la Portineria Centrale di Viale Regina Elena n. 299, vengono altresì caricati in formato pdf su uno spazio apposito creato in Intranet per rendere possibile la consultazione on line da parte di tutto il personale dell'ISS.

Sezione relazioni con le organizzazioni sindacali

Nel 2015 si sono svolte complessivamente 15 sedute di incontri sindacali, che hanno avuto come oggetto di discussione i seguenti argomenti:

- Applicazione istituti contrattuali;
- Situazione Dotazione pianta organica;
- Situazione precariato: prospettive e strategie;
- Trattamento economico accessorio;
- Contratto Integrativo Fondo Accessorio;
- Statuto dell'ISS: Entrata in vigore e Regolamenti attuativi;
- Proroga Contratti a tempo determinato quinquennali non compresi nella Legge 125/2013;
- Illustrazione Piano triennale 2015-2016-2017;
- Disamina delle problematiche sindacali e loro priorità.

Nell'anno 2015 sono state sottoscritte le Ipotesi di contratto integrativo sul trattamento accessorio per gli anni 2011, 2012, 2013, 2014 e 2015 e il Documento programmatico per la definizione del Fondo accessorio 2016.

L'Ufficio II RU ha curato le relazioni sindacali degli incontri, provvedendo alla predisposizione delle lettere di convocazione, al coordinamento e alla redazione dei resoconti delle sedute.

Sezione protocollo generale e archivio

L'Ufficio Protocollo e Archivio Centrale svolge i seguenti compiti:

- Ricezione e spedizione della corrispondenza da e verso l'esterno dell'ISS. In totale, nel 2015 sono stati protocollati 21.391 documenti in entrata e 17.023 documenti in uscita.
- Tenuta del Registro di protocollo informatico.
- Gestione dell'Archivio Centrale dell'ISS, corrente e di deposito, consistente nella schedatura, associazione e deposito dei documenti, nonché nel prelevamento degli stessi in base alle necessità dei dipartimenti e centri.

Nello specifico, le operazioni svolte dal personale dell'Ufficio riguardano:

- la ricezione dei documenti tramite l'ufficio postale o i corrieri;
- l'apertura e lo smistamento di tutta la corrispondenza, con diretta assegnazione ai vari uffici e dipartimenti della corrispondenza nominativa;
- la protocollazione della corrispondenza generica indirizzata all'Istituto mediante l'applicazione sul documento di un'etichetta con codice a barre, e riportante il numero di protocollo elettronico univoco, la data di creazione e la classifica;
- la successiva scansione dei documenti, tramite lettura dell'etichetta apposta;
- la schedatura finale dei documenti, con l'indicazione di mittente, destinatario, oggetto e classifica;
- lo smistamento della corrispondenza in entrata per i Dipartimenti e Centri direttamente ai suddetti;
- l'invio in visione al Direttore Generale della corrispondenza in entrata per gli uffici amministrativi;
- l'invio in visione, ai due Direttori Centrali, rispettivamente per quanto di loro competenza, della corrispondenza in entrata e in uscita per gli uffici amministrativi.

Tutta l'attività del Protocollo Generale è regolata e descritta in apposite procedure generali e operative pubblicate sull'albo ISS e consultabili da tutto il personale.

Rapporti ISTISAN 16/17

Nel 2015 si è provveduto alla variazione di 128 protocolli. Con l'introduzione delle procedure di qualità è stato possibile formalizzare, e quindi quantificare, tutti i casi in cui si è dovuto provvedere alla variazione di assegnazione, all'inoltro di copie per conoscenza e agli annullamenti di numeri di protocollo.

In molti casi le richieste di variazioni di assegnazione discendono da competenze teoricamente rientranti nelle attribuzioni di più di una AOO (Area Organizzativa Omogenea) per le quali al Protocollo generale viene richiesto di co-assegnare (queste richieste di variazione sono state 17) mediante una classificazione multipla, i documenti in entrata. Poiché tuttavia l'attribuzione è, e deve essere, unica si sono individuate soluzioni differenti a secondo della casistica.

Nel 2015 sono stati annullati 95 protocolli. Per 78 casi si è trattato di inconvenienti tecnici relativi all'usura dell'hardware in dotazione all'ufficio PG (la stampante etichettatrice non ha funzionato alle richieste dell'operatore); 3 casi di "doppia registrazione" conseguente alla ricezione del documento con fax, PEC o mail e alla successiva ricezione con posta ordinaria; 4 casi di etichette non associate ad alcun documento (errore tecnico dell'operatore). Per i restanti 10 casi di annullamento la richiesta è stata fatta direttamente dalle AOO.

L'operazione di annullamento del protocollo viene svolta dal Responsabile del Protocollo Generale.

L'Ufficio II RU gestisce la casella di Posta Elettronica Certificata (PEC) dell'Istituto. I messaggi ricevuti all'indirizzo PEC dell'ISS vengono inoltrati all'Ufficio Centrale di Protocollo per l'assegnazione alle strutture pertinenti.

Nell'anno 2015 sono pervenuti 4.860 messaggi di posta elettronica certificata ricompresi nella documentazione protocollata in entrata e sono stati inviati 800 messaggi in uscita non tutti protocollati.

La ricezione di plichi contenenti materiali biologici, pericolosi e non, recapitati all'Istituto per gli accertamenti/controlli previsti dalla legge o per ricerche varie è svolto da apposita sezione incardinata nel Protocollo generale, denominata "Ufficio Campioni".

L'ufficio provvede al ritiro del campione, previo accertamento dell'integrità del confezionamento e della documentazione allegata, alle registrazioni previste e alla consegna al legittimo destinatario, responsabile dell'attività da svolgere sul materiale o per mezzo del materiale ricevuto.

L'attività dell'Ufficio Campioni è descritta in apposita procedura gestionale emanata in data 30/5/2014, pubblicata sull'albo ISS e consultabile da tutto il personale. Tale procedura definisce cosa si deve intendere per Campione, richiama la normativa di riferimento e regola tutte le fasi di entrata in Istituto dei campioni descrivendo dettagliatamente le fasi di accettazione del Campione, previo esame positivo della integrità del confezionamento esterno e della documentazione allegata, della individuazione della Area Organizzativa Omogenea di destinazione del campione, del suo rifiuto in caso di riscontro negativo delle condizioni richieste per l'accettazione. Viene anche regolata la procedura di messa in quarantena e i casi in cui pervengano in ISS materiali diversi dai Campioni.

Nel 2015 sono stati accettati 1.422 campioni (campioni, controlli, analisi di revisione) e 1.719 pacchi consegnati dai corrieri e dall'Ufficio Postale, indirizzati al personale tecnico-amministrativo dell'Istituto.

Sezione ufficio postale ISS

L'Ufficio Postale ISS è addetto al ritiro di tutta la posta in entrata e all'invio di quella in uscita dall'ISS. In particolare, provvede allo smistamento della posta in entrata presso le strutture interne dell'Istituto. Gestisce la ricezione e la spedizione di pieghi. È dotato di un servizio di trasmissione di telegrammi in convenzione con Poste Italiane per l'invio di

Rapporti ISTISAN 16/17

comunicazioni relative a concorsi, revisioni di analisi, ecc. Cura, infine, il servizio di fax ufficiale dell'ISS.

L'Ufficio II gestisce il Capitolo 128 "Spese postali e telegrafiche" del bilancio dell'ISS. Nell'anno 2015 su tale articolo sono stati stanziati € 50.000,00 (residuo anno 2014: € 39.937,04) e, sullo stesso capitolo, sono state sostenute le spese come riportato in Tabella 5.

Tabella 5. Spese afferenti sul capitolo 128 del Bilancio ISS "Spese postali e telegrafiche"

Tipologia di spesa	Importo in €
Affrancatura della corrispondenza	52.538,79
Abbonamento al servizio di spedizione di telegrammi	1.512,72
Spedizione del Notiziario dell'ISS	1.931,06
Spedizione in abbonamento postale dei Rapporti dell'ISS, pacchi e pieghi celeri	2.341,52
Spedizioni di questionari statistici con tassa a carico dell'ISS	329,30
Versamento a Poste Italiane per affrancatura – residuo somma appostata sulle macchine affrancatrici di proprietà dell'ISS	17.398,25
Totale	76.051,64

Sezione consegnatario

L'Ufficio del Consegretario è responsabile della gestione di tutte le categorie di beni mobili e immobili destinati ad essere utilizzati durevolmente all'interno dell'Istituto.

In particolare, l'attività svolta nel 2015 ha comportato:

- 125 autorizzazioni per uscita di materiale;
- 1.635 cespiti inventariati (di cui 587 di 1^a categoria, 752 di 2^a categoria, 261 di 3^a categoria, 35 di 19^a categoria);
- 1.505 cespiti cancellati dalle scritture inventariali (di cui 1.052 di 1^a categoria e 453 di 3^a categoria);
- 2.285 variazione cespiti.

Il Consegretario provvede, inoltre, a coordinare le richieste di acquisto di alcune tipologie di materiali di consumo destinati ai vari settori dell'ISS. Nel 2014 tali richieste hanno riguardato l'ordinativo dei seguenti materiali di magazzino:

- Prodotti chimici:
 - materiale da contratto biennale, per un totale di spesa di € 21.676,34 (IVA compresa);
 - alcol etilico denaturato 90° (tramite MEPA), per un totale di spesa di € 1.317,20 (IVA compresa);
 - sodio ipoclorito al 14%-15% (tramite MEPA), per un totale di spesa di € 1.098,00 (IVA compresa);
- Gas compressi, azoto liquido e ghiaccio secco: per un totale di spesa di € 158.940,26 (IVA compresa)
- Prodotti tecnici:

Per quanto attiene al magazzino dei prodotti tecnici, nel 2015 è stato fatto un acquisto sul MEPA di materiale tecnico per un totale di € 17.357,98 (IVA compresa), gestito direttamente dall'Ufficio Tecnico.
- Materiale cartotecnico: Buste intestate, carta multifunzione e materiale di cancelleria, per un totale di spesa di € 7.276,56 (IVA compresa).

Dal Consegretario dipende altresì:

- il Magazzino Ricezione Merci, che provvede alla ricezione, controllo e successiva distribuzione delle merci, a fronte degli ordinativi, per il funzionamento dei singoli Reparti dipartimentali, settori dei Servizi tecnici e Uffici delle Direzioni centrali

Rapporti ISTISAN 16/17

dell'Istituto. Per ogni categoria di merce vengono registrate le informazioni presenti nei relativi documenti di trasporto. Nel 2015 si è registrato il seguente flusso: 2.498 documenti recanti ordini da parte dell'Istituto, 14 documenti di materiali radioattivi e 1.205 altre causali di trasporto.

- il Magazzino Centrale Prodotti Chimici, che provvede all'approvvigionamento dei prodotti necessari per sopperire alle richieste provenienti dai vari settori dell'ISS e alla successiva distribuzione all'interno dell'ISS. Nel 2015 sono state effettuate 487 operazioni per scarichi manuali multipli di prodotti chimici presenti in magazzino, per un totale € 30.260,83 (IVA compresa).

Nell'ambito dell'Ufficio del Consegnatario si è provveduto a creare sperimentalmente una sezione di "Recupero materiali elettronici per cui si richiedeva la cessione".

Negli anni precedenti infatti si era constatato che numerose richieste di cessione, motivate con la dizione fuori uso, erano relative ad apparecchiature elettroniche suscettibili di riparazione; la riparazione tuttavia non veniva richiesta perché onerosa, relativa a pezzi di ricambio non più presenti sul mercato o perché, essendo le apparecchiature datate, si preferiva acquistarne di nuove.

Si è quindi deciso di tentare il recupero di ogni utilità delle apparecchiature elettroniche per cui veniva richiesta la cessione.

Nel 2015 la attività ha permesso il recupero di 32 apparecchiature elettroniche tra cui Personal Computer (Sostituzione di monitor o Hard Disk guasti; Installazione Antivirus; Installazione programmi e relativi aggiornamenti (Office, Windows 10); Installazione driver schede rete, video, audio; Sostituzione alimentatore e pulizia ventola; Formattazione PC; Pulizia monitor e ripristino impostazioni fabbrica), Stampanti (pulizia rulli, aggiornamenti firmware), Scanner (pulizia lastra, rulli e aggiornamenti firmware per renderli compatibile con l'ultima versione del Sistema Operativo), Fax (installazione Fax ISS).

Sezione sorveglianza/portinerie

Tutta l'attività del settore sorveglianza e portinerie è descritta in apposite procedure operative e gestionali pubblicate sull'albo ISS e consultabili da tutto il personale.

Sono operative 5 portinerie, di cui 4 dislocate presso la sede centrale dell'Istituto e una presso la sede di Via Giano della Bella, con apertura di 14 ore al giorno (dalle ore 6.00 alle ore 20.00), ad eccezione di una portineria che effettua la chiusura alle ore 14.00.

Un sorvegliante è, inoltre, reperibile durante le ore notturne per gestire ogni sorta di emergenza (intrusioni, allarmi incendi, allagamenti, black-out elettrici, allarmi vari, consegne campioni urgenti da parte di Ospedali o N.A.S., gestione del centralino telefonico per chiamate in casi di suddette emergenze, ecc.).

Sono altresì di competenza del servizio di sorveglianza le attività di controllo e sicurezza in occasione delle manifestazioni che si svolgono in Istituto e, più in generale, i sorveglianti adempiono ad esigenze aggiuntive straordinarie, disposte di volta in volta dai vertici dirigenziali dell'Istituto.

Nel 2015 sono state utilizzate mediamente 21 unità di personale che hanno effettuato, nel corso dell'anno, un totale di 4.712 turni (di cui 126 festivi) con un costo annuo complessivo di € 90.840,37.

Per quanto riguarda il Servizio di presidio serale e notturno delle sedi ISS, dal 01 luglio 2009, al fine di contenere le spese di bilancio, la sorveglianza notturna delle sedi per mezzo di personale di vigilanza armato alle dipendenze di ditte esterne è stato sostituito da un presidio di personale dipendente.

Con accordo integrativo sul trattamento accessorio del 2 dicembre 2010 sono state confermate al presidio serale e notturno 10 unità di personale, di cui 6 destinate al "complesso

Rapporti ISTISAN 16/17

storico” (edificio principale e area Castro Laurenziano – P.le Valerio Massimo) e 4 destinate alla sede di Via Gianò della Bella.

L’organizzazione del servizio prevede per ciascun addetto un orario dalle ore 20,00 alle ore 7,00 del giorno seguente, con due giorni di riposo compensativo dopo 2 giorni consecutivi di turno.

Gli addetti al presidio serale e notturno assicurano:

- presidio fisso, di almeno una unità, della portineria dove sono concentrati il centralino telefonico, gli allarmi antincendio, i sistemi di videosorveglianza e gli apparati ricetrasmittenti;
- due giri di controllo, con inizio rispettivamente alle 22,00 e alle 02,30, di tutto il comprensorio, gli edifici e i piani dell’Istituto.

Nell’anno 2015 sono stati effettuati, complessivamente, 1.571 turni per un totale di € 83.994,71.

Sezione servizi di telefonia

A far data dal 18/7/2013, a seguito di un trasferimento di competenze operato dal Direttore Generale, il servizio di telefonia fissa e mobile dell’ISS, compreso il servizio di centralino, è gestito dall’Ufficio II RU, il cui Dirigente figura anche quale Responsabile Unico del Procedimento per i Servizi telefonici dell’ISS.

Sono rimasti a carico della Direzione Centrale delle Risorse Economiche la gestione della relativa attività contrattuale e il pagamento delle fatture per i servizi usufruiti dall’ISS.

Attualmente il Gestore dei servizi Telefonici dell’ISS, individuato mediante gara espletata dalla Consip, è la Telecom Italia.

– Telefonia mobile

- Procedura Generale sull’Utilizzo delle Utenze Mobili di Servizio e degli Apparati di Telefonia Mobile

Al fine di regolamentare sia le modalità di concessione e di uso delle utenze mobili di servizio e degli apparati di telefonia mobile i cui oneri gravano sul bilancio dell’ISS in apposito articolo di spesa, sia i criteri di assegnazione delle abilitazioni riguardanti la telefonia fissa, nonché di monitorare e contenere i costi di telecomunicazione, in data 28/10/2015 è entrata in vigore la Procedura, messa a punto dall’Ufficio II RU., le cui regole sono volte a stabilire:

- o l’individuazione dei soggetti a cui può essere assegnata una Utenza Mobile di Servizio e i relativi profili di abilitazione;
- o le caratteristiche tecniche delle Utenze Mobili di Servizio;
- o le modalità di assegnazione degli Apparati di Telefonia Mobile;
- o le modalità di utilizzo delle UMS e degli ATM da parte degli assegnatari;
- o le responsabilità connesse all’uso delle Utenze Mobili di servizio e degli Apparati di Telefonia Mobile.

- Convenzione Telefonia Mobile

A seguito dell’avvenuta scadenza del Contratto relativo alla telefonia mobile, nell’anno 2015 si è provveduto al rinnovo della convenzione con Telecom.

– Telefonia fissa

Il sistema di telefonia fissa dell’ISS consta essenzialmente di 4 nodi (Nodo 1- sede principale, Nodo 2 - Gianò della Bella, Nodo 3 - Presidenza/Direzione Gen., Nodo 4 - Telefonia VoIP).

Rapporti ISTISAN 16/17

Queste 4 centrali telefoniche (in tecnologia Alcatel-Lucent) sono connesse in rete, costituendo un'unica Rete Privata Virtuale.

Il supporto fisico che permette la trasmissione della segnalazione è principalmente l'insieme costituito dalla condivisione della Rete di Cablaggio Strutturato dell'ISS con parte della precedente rete telefonica tradizionale. Esso utilizza sia cavi in rame che in fibra ottica.

I terminali telefonici, di tipo analogico, digitale e VoIP, superano le 2000 unità.

L'interfacciamento con la Rete Pubblica avviene con collegamenti digitali ISDN (Accessi Primari e Accessi Base) o anche con analogici tradizionali. I supporti sono sia in rame che in fibra ottica.

Per garantire il funzionamento, la gestione, manutenzione e continuità del servizio telefonico, l'Istituto si avvale del Reparto Sistemi Telefonici, ora contingentato nell'Ufficio II -R.U, che assicura la manutenzione e la continuità di servizio dei sistemi telefonici sopra descritti.

Di seguito si fa un elenco di alcune degli interventi principali che ricorrono nelle attività del Reparto:

- installazione, programmazione, manutenzione, riparazione/sostituzione terminali telefonici digitali tradizionali;
- installazione, programmazione, manutenzione, riparazione/sostituzione terminali telefonici digitali VoIP;
- installazione, manutenzione, riparazione/sostituzione, terminali telefonici analogici;
- installazione, manutenzione, riparazione/sostituzione, apparati telefax;
- installazione, manutenzione, riparazione/sostituzione, apparati TLC-dati (modem, combinatori, ecc.);
- installazione, manutenzione, riparazione/sostituzione, sistemi per teleconferenza (audio e/o video);
- configurazione, in generale, delle utenze telefoniche;
- attività di elenco utenze;
- manutenzione e gestione rete telefonica ISS in tecnica tradizionale;
- manutenzione e gestione rete telefonica ISS su cablaggio strutturato;
- manutenzione e gestione e amministrazione centrali telefoniche Alcatel OmniPCX Enterprise 4400 (4 nodi ISS);
- manutenzione e gestione e amministrazione sistema telefonico ISS tramite SW applicativo Alcatel OmniVista 4760;
- manutenzione e gestione e amministrazione sistema Call Center Supervision per il funzionamento dei numeri Verdi ISS tramite SW applicativo Alcatel CCS;
- studi di sviluppo, progettazione e previsioni di spesa per sistema telefonico ISS.

Molti di questi interventi costituiscono attività di routine, altri fanno parte di attività manutentiva, altri ancora sono necessari per la risoluzione di guasti urgenti e imprevisti, ecc.

Questa tipologia di interventi, generalmente, viene eseguita senza alcuna richiesta.

Altri interventi, che richiedano segnalazioni o autorizzazioni, vengono eseguiti su richieste degli utenti stessi o della Direzione del Dipartimento/Servizio/Centro. Ad esempio:

- segnalazione guasto di linea;
- segnalazione guasto terminale telefonico;
- richiesta installazione nuova linea;
- richiesta installazione/sostituzione nuovo terminale;
- richiesta programmazione/modifica terminale digitale/VoIP;

Rapporti ISTISAN 16/17

- richiesta modifica abilitazione/nominativo utenza telefonica;
- richiesta abilitazione temporanea utenza telefonica;
- in generale, modifica configurazione servizi telefonici di un'utenza.

Tale tipo di interventi, eseguiti e archiviati in ordine cronologico di ricezione, si attua con una richiesta scritta all'indirizzo e-mail: sistemi.telefonici@iss.it.

Nell'anno 2015, ne risultano archiviati n° 300.

Ufficio III - Trattamento giuridico del personale

Con la presente relazione s'intende offrire una visione d'insieme della struttura organizzativa dell'Ufficio III RU nonché dell'attività svolta dallo stesso nel corso dell'anno 2015 in funzione dell'assolvimento dei propri compiti istituzionali.

Compiti istituzionali

Ai sensi dell'art. 23 del D.P. 24/1/2003 come modificato dal D.P. 6/3/2009, all'Ufficio III "Trattamento giuridico del personale", incardinato nell'ambito della Direzione Centrale RU, sono attribuiti i seguenti compiti: "periodo di prova, inquadramenti; immissioni in ruolo; conferimento di funzioni dirigenziali; conferimento di incarichi; trasferimenti, comandi e collocamenti fuori ruolo; dispense e riammissioni in servizio; orario di servizio; part-time; buoni pasto; congedi permessi e aspettative del personale; assenze per malattia, pratiche medico-legali; pratiche infortuni INAIL; denunce e richieste di autorizzazione; anagrafe delle prestazioni; autorizzazioni allo svolgimento di incarichi. Ufficio matricola. Ufficio per la gestione del contenzioso del lavoro e per i procedimenti disciplinari".

Settore giuridico

Il Settore giuridico è, a sua volta, articolato in specifiche aree di competenza individuate con riferimento ai compiti posti in capo all'Ufficio ai sensi del richiamato art. 23 D.P. 24/1/2003. Di seguito verranno indicate le diverse aree di competenza unitamente alla descrizione delle attività e dei dati quantitativi riferiti a ciascuna.

- Procedimenti riguardanti: comando, mobilità, distacco, trasferimento, cancellazione dai ruoli, collocamento fuori ruolo, contingentamento del personale, passaggi di fascia stipendiale (complessivamente 150 pratiche circa)
- Autorizzazioni e comunicazioni relative al conferimento e allo svolgimento di incarichi ai sensi dell'art. 53 DL.vo 165/2001 e s.m.e.i. e 58 CCNL 21/2/2002
- Fruizione del regime di part-time e dei benefici di cui alla Legge 104/1992.
Procedure di rilevazione e inserimento dei permessi sindacali nel sistema informatico GEDAP, Dipartimento della Funzione Pubblica (175 permessi sindacali, 3 distacchi comunicazioni trimestrali e annuali alle diverse sigle sindacali)
Dati riferiti alla fruizione di part-time e Legge 104/1992
 - 111 procedimenti a fronte di richieste di part-time
 - 323 procedimenti relativi all'applicazione della Legge 104/1992
- Denunce di infortuni sul lavoro e *in itinere* all'INAIL – esercizio di azioni di rivalsa – Le pratiche riguardanti la materia *de qua* rivestono aspetti di particolare complessità e delicatezza. La normativa di riferimento, a fronte del verificarsi di eventi di infortunio sul lavoro o *in itinere* occorsi a dipendenti dell'Ente, pone, infatti, in capo all'Amministrazione, precisi obblighi di comunicazione – all'INAIL, al Commissariato di Pubblica Sicurezza e alle ASL competenti territorialmente – da effettuarsi nel termine strettissimo di 48 ore, decorrente dalla comunicazione dell'accadimento, pena l'applicazione di rilevanti sanzioni anche economiche.

Rapporti ISTISAN 16/17

Relativamente ai casi di infortunio, l'Ufficio espleta procedure articolate che prevedono, tra l'altro, l'utilizzo di tassative modalità online per l'inoltro delle denunce all'INAIL. La rilevanza della materia, tenuto conto delle connesse responsabilità, anche penali, previste in caso di omessa denuncia di infortunio, rende necessario che sia sempre assicurata la disponibilità di una unità di personale che sappia provvedere, all'occorrenza, a tutti i necessari adempimenti.

In relazione agli infortuni occorsi, l'Ufficio cura la tenuta del Registro ufficiale, nonché l'aggiornamento del database informatico, di cui si è dotato, per consentire immediata evidenza di ogni pratica nello stato e fase in cui si trova. Fornisce, inoltre, all'Ufficio SPP dati e informazioni concernenti gli infortuni verificatisi.

L'Ufficio cura, inoltre, le procedure finalizzate all'esercizio delle azioni di rivalsa nei confronti delle compagnie assicuratrici per il rimborso delle somme corrisposte dall'Ente ai propri dipendenti durante il periodo di assenza conseguente ad infortunio.

Al riguardo, si forniscono i seguenti dati, riferiti sempre al 2015:

- Infortuni:
 - o 19 sul lavoro
 - o 20 *in itinere*
- Somme liquidate in favore dell'amministrazione a seguito di azioni di rivalsa: totale euro 97.967,28 di cui:
 - o Euro 81.401,78 per indennizzi INAIL.
 - o Euro 16.565,50 per indennizzi assicurazioni.
- Conferimento di incarichi di direzione delle strutture tecnico scientifiche D.P. 24/1/2003 e fruizione dei permessi per diritto allo studio c.d. 150 ore, DPR 23/8/1988 n. 395 e art. 16 CCNL 21/2/2002.

In particolare, si precisa che, a seguito della intervenuta nomina Commissariale, con DM 10 luglio 2014, e contestuale decadenza degli organi dell'Ente, nel corso del 2015 non si è fatto ricorso alle ordinarie procedure di conferimento di incarichi, essendosi stabilito, onde assicurare la continuità delle attività in essere nelle more del compimento del riordino dell'Ente, di prorogare gli incarichi in essere.

- Ammissione alla frequenza, a vario titolo, presso l'ISS
Con propria Circolare del 3/7/2012, l'allora Direttore Generale ha emanato nuove disposizione per "L'ammissione alla frequenza in ISS dei borsisti con borsa erogata da terzi, tesisti, dottorandi, tirocinanti e volontari". Al fine di dare attuazione alla predetta Circolare, si è ritenuto necessario procedere ad una revisione della posizione di tutti i soggetti rientranti nelle tipologie ivi indicate in possesso di badge di ingresso all'Ente, onde verificare, in capo a ciascuno, la sussistenza o meno delle condizioni richieste.
- Tenuta e aggiornamento del ruolo dell'Ente, conferme in servizio, conto annuale, procedure selettive ex artt. 52-53-54 CCNL 21/2/2002.
- Contenzioso del lavoro e procedimenti disciplinari

Il contenzioso del lavoro, da annoverarsi tra le materie di maggiore rilevanza e delicatezza attribuite alla competenza dell'Ufficio III RU, riveste aspetti di particolare complessità.

In particolare, nel considerare che, ai sensi dell'art. 417 bis c.p.c. "Nelle controversie relative ai rapporti di lavoro dei dipendenti delle pubbliche amministrazioni di cui al quinto comma dell'art.413, limitatamente al giudizio di primo grado, le amministrazioni stesse possono stare in giudizio avvalendosi direttamente dei propri dipendenti", appare evidente come per la trattazione della materia sia richiesto il possesso di specifica competenza tecnico-giuridica. Non si prescinde tuttavia dal possesso di tale specifica competenza anche nel caso in cui si ricorra al patrocinio dell'Avvocatura di Stato,

Rapporti ISTISAN 16/17

dovendosi, in ogni caso, predisporre adeguate e puntuali memorie difensive, articolate in punto di fatto e di diritto, onde consentire la difesa tecnica da parte dell'Avvocatura stessa.

Nel corso dell'anno 2015, il notevolissimo contenzioso insorto a seguito dei ricorsi proposti dal personale dell'Ente interessato alle procedure di stabilizzazione è sfociato in altrettante onerose procedure esecutive che hanno visto particolarmente gravato l'Ufficio. Relativamente a tali ricorsi, involgenti questioni di massima d'interesse generale e di non trascurabile rilevanza economica, si è reso necessario un approfondito studio delle problematiche ad essi sottese, anche alla luce dei pronunciamenti giurisprudenziali intervenuti da parte della Corte di Giustizia Europea.

Per il patrocinio legale l'Ufficio, anche in fase esecutiva, ha continuato ad avvalersi dell'Avvocatura di Stato, stabilendo con la stessa uno stretto e proficuo rapporto di collaborazione che, come detto, non si è limitato ad un mero supporto operativo mirato a consentire la sola ricostruzione delle vicende fattuali sottese a ciascun ricorso, bensì si è concretato (come può riscontrarsi dalla documentazione agli atti) nella produzione di ampie memorie defensionali supportate dalla prospettazione delle valutazioni di carattere giuridico ritenute utili alla migliore difesa dell'Ente.

Riguardo al predetto contenzioso, l'Ufficio ha anche svolto una intensa attività di raccordo con gli uffici interni per gli aspetti economici connessi (Ufficio IV RU, Ufficio I RE) nonché con gli organi di vertice e con i legali di controparte.

Oltre al contenzioso riguardante la materia delle "stabilizzazioni", questo Ufficio ha anche trattato ulteriori e importanti ricorsi vertenti su diverse questioni sempre demandate alla giurisdizione del Giudice del lavoro.

Per taluni ricorsi innanzi al Giudice del lavoro, l'ufficio ha sostenuto direttamente la difesa dell'Ente in giudizio:

- Dati numerici:
 - o 60 ricorsi afferenti alle procedure di stabilizzazione
 - o 35 procedure esecutive conseguentemente instaurate
 - o 8 ricorsi innanzi al giudice del lavoro riguardanti diverse questioni

In capo all'Ufficio III è incardinata la competenza all'espletamento di procedimenti disciplinari a carico del personale dell'Ente. Nel corso del 2015 non si sono avviati procedimenti disciplinari.

Settore presenze

Il Settore presenze, si occupa, con riferimento a tutto il personale dell'Ente, del monitoraggio e della gestione amministrativa riguardante la posizione di ciascun dipendente in rapporto alla fruizione di: congedi ordinari, congedi parentali, congedi di maternità, congedi straordinari nonché di permessi a vario titolo previsti e disciplinati da disposizioni di rango legislativo e contrattuale. Si occupa, altresì, della gestione amministrativa relativa alla posizione del personale dell'Ente in rapporto ad eventi di malattia/ricovero, provvedendo all'acquisizione della relativa certificazione medica e alla richiesta di effettuazione di visite fiscali da parte delle competenti ASL.

Nel corso dell'anno 2015 si è proceduto ad un ulteriore rivisitazione della modulistica in uso, conformandola alle intervenute disposizioni normative e si è provveduto alla predisposizione dei mandati di pagamento alle ASL di competenza a fronte delle effettuate di visite fiscali.

- Dati numerici:
 - 530 visite fiscali
 - 250 provvedimenti adottati

*Rapporti ISTISAN 16/17**Settore matricola*

L'Ufficio matricola, quale articolazione dell'Ufficio III RU, rappresenta un centro di riferimento nodale.

Presso l'Ufficio matricola, infatti, sono conservati gli atti e i documenti che riguardano tutto il personale dell'Ente dal momento di instaurazione fino alla cessazione del rapporto di lavoro. L'Ufficio ha provveduto alla formazione e all'aggiornamento degli stati matricolari di ciascun dipendente, alla predisposizione del ruolo, al rilascio di badge di ingresso, in osservanza delle disposizioni direttoriali.

Ha provveduto altresì all'elaborazione del bollettino ufficiale e curato l'espletamento delle procedure finalizzate all'erogazione dei buoni pasto informatici.

Non appare possibile esprimere quantitativamente l'attività svolta, concretandosi questa, prevalentemente, in operazioni materiali di acquisizione documentale e registrazione informatica. Essa, tuttavia, risulta particolarmente gravosa per la quantità di documenti trattati recanti anche dati sensibili. In particolare, si evidenzia come, nell'ambito del programma di dematerializzazione avviato già nei pregressi anni, è proseguito il lavoro volto alla creazione dello stato matricolare informatico riferito a ciascun dipendente dell'Ente.

Nel corso del 2015 l'Ufficio matricola ha proceduto ad una ricognizione dei soggetti a vario titolo ammessi alla frequenza in Istituto, provvedendo al mantenimento o al rilascio dei relativi badge di accesso a seguito di verifica della sussistenza delle condizioni di ammissioni previste dalla Circolare direttoriale innanzi richiamata.

Oltre alle attività innanzi esposte, più direttamente riferite agli adempimenti correlati ai propri compiti istituzionali, l'Ufficio, nel corso del 2015, ha provveduto ad elaborare appunti, relazioni, pareri richiesti sia dagli Organi di vertice, che dai diversi Uffici afferenti ad entrambe le Direzioni Centrali dell'Ente riguardo a questioni di trasversale interesse.

L'Ufficio ha fornito, inoltre, ogni supporto collaborativo al Responsabile per la trasparenza e l'anticorruzione.

Ufficio IV - Trattamento economico, di previdenza e quiescenza*Attività istituzionali*

L'anno 2015 ha comportato per l'Ufficio una faticosa opera di conservazione degli elevati standard produttivi e qualitativi raggiunti, come si è anche potuto rilevare dalla relazione finale sugli obiettivi dirigenziali, con l'affinamento delle procedure, in vista del riordino dell'organizzazione dell'ISS sulla base del nuovo statuto.

Si descrivono di seguito, quindi, gli elementi salienti dell'attività dell'Ufficio.

Il settore che cura il trattamento economico fondamentale ha assicurato principalmente la regolare corresponsione degli emolumenti al personale dipendente, compito da svolgere in delicato equilibrio con le risorse disponibili, in ragione della consistenza delle cifre erogate ad ogni mensilità, e detto obiettivo può dirsi raggiunto con successo, grazie alla professionalità del personale e alla usuale attenzione dedicata alle previsioni di spesa.

Ulteriore aggravio lavorativo è stato determinato dal continuo succedersi delle scadenze dei dipendenti a tempo determinato, seguito sempre dalla proroga dei periodi lavorativi, procedura che, essendo esterna all'Ufficio, il più delle volte non è stata completata in tempo per la lavorazione economica che, sui rigidi sistemi informativi, necessita di un congruo anticipo.

Nell'anno poi si è data esecuzione a gran parte delle procedure contenziose, con la ricostruzione dell'anzianità giuridico-economica dei dipendenti coinvolti, e con le conseguenti liquidazioni delle retribuzioni maggiorate anche a titolo di interessi legali e rivalutazioni monetarie.

Rapporti ISTISAN 16/17

Deve infine evidenziarsi che, pur perdurando il blocco della contrattazione collettiva nazionale per l'anno 2015, è venuto meno il previgente vincolo alle progressioni di carriera, per cui, nei profili di ricercatore e tecnologo, sono stati riattivati i passaggi di fascia che, dopo tanti anni di fermo, hanno visto buona parte del personale interessato, per una entità di circa 790 avanzamenti.

Per il trattamento accessorio, la miglior interazione con gli altri settori, oltre a consentire la sempre pronta liquidazione delle indennità accessorie più disparate, ha facilitato l'esposizione dei dati per conseguire la certificazione del fondo accessorio, in ciascuna delle sue articolazioni di personale, con una più puntuale definizione dell'andamento della spesa e con una più chiara rappresentazione nel consuntivo predisposto ai sensi del titolo V del DL.vo 165/2001 (c.d. conto annuale).

Detta opera di pianificazione ha consentito quindi di rendere più regolare la gestione del personale in comando e di recuperare un consistente importo per i crediti maturati dall'ISS a titolo di rimborso.

Nel settore del trattamento di missione c'è da osservare che il venir meno dell'affidamento ad una Società commerciale del servizio di gestione trasferite, e l'esercizio *in house* ha comportato, oltre ad una diminuzione dei costi, una più semplice e incisiva conduzione dei passaggi procedurali, e una maggiore flessibilità operativa.

Il settore compensi per Organi e altri incarichi, da un lato si è trovato con un ridotto lavoro di liquidazione dei compensi a seguito della decadenza del Consiglio di Amministrazione e del Comitato Scientifico, mentre dall'altra parte si è dovuto dedicare alla particolare procedura necessaria a rivedere i compensi dovuti agli organi stessi, alla luce dei nuovi compiti previsti dallo statuto.

Il settore inoltre si è dedicato alla liquidazione dei compensi per gli incarichi ispettivi, che sono stati razionalizzati e sveltiti, ad ampliare il raggio di azione agli incarichi istituzionali (che assumono la fattispecie giuridico-fiscale di Co.Co.Co.) e alle altre tipologie di rapporti di lavoro autonomo o parasubordinato a carico del bilancio e del CNT.

Nel settore delle pensioni, le ulteriori novità legislative hanno imposto un attento studio degli effetti sulle scadenze del rapporto di lavoro e sui trattamenti previdenziali, il tutto senza poter beneficiare dei necessari corsi di aggiornamento; l'attività inoltre si è complicata per i mutamenti nell'organizzazione dell'ente previdenziale, che ha fatto perdere i riferimenti per conoscere lo stato di avanzamento delle procedure, e per il rinnovo dei software, che impongono all'Ufficio di operare su piattaforme informatiche complesse, senza la debita assistenza informatica.

Assistenza che viceversa il settore presta di continuo nei confronti dei dipendenti, in particolare nelle ormai necessarie domande telematiche all'INPS per poter fruire di ogni servizio previdenziale.

Più in generale, sotto il profilo organizzativo, l'Ufficio ha improntato la propria azione alla costante trasparenza delle procedure, all'accuratezza delle scritture contabili, alla tempestività nell'assumere gli atti e alla possibilità di innovare i processi, specialmente mediante la digitalizzazione delle procedure e l'aggiornamento della sezione informativa presente sulla pagina Intranet dell'Istituto.

In tale direzione è stata ottenuta la messa a punto di un complesso report, reso disponibile sul portale dell'Istituto, che mensilmente riepiloghi gli emolumenti a qualsiasi titolo erogati al personale dipendente, strumento pensato per la raccolta e analisi degli elementi utili, in particolar modo per costruire un sistema di controllo di gestione.

A tal proposito, non è mai sufficiente lamentare la mancanza di una struttura destinata allo sviluppo di programmi software gestionali, che accompagnino l'evoluzione e la qualità

Rapporti ISTISAN 16/17

dell'attività amministrativa, divenendo fattore nevralgico per il raccordo e l'accrescimento sinergico tra i vari servizi dell'ente.

Di pari passo si deve lamentare l'assenza di risorse per la partecipazione del personale ai corsi di formazione e aggiornamento che, in una fase di innovazione organizzativa e normativa, rappresentano un viatico strutturale per le politiche di cambiamento.

Per finire occorre dar conto che l'anno trascorso è stato effettuato lo spostamento da altro Ufficio della competenza ad operare sulle assenze del personale, imputabili alle malattie e alle aspettative (o per la trasformazione del rapporto di lavoro a tempo parziale), mediante la decurtazione della retribuzione, compito che ha comportato l'applicazione quasi totale di una unità di personale e la messa a punto della relativa procedura esecutiva.

I dati produttivi, che fanno rilevare la vastità dei compiti e l'entità dei risultati, sono schematizzati per settori nelle Tabelle 6-19.

Trattamento economico fondamentale

Le Tabelle 6-9 riassumono le attività svolte dal settore nel corso del 2015.

Tabella 6. Attività legate agli emolumenti al personale dipendente nel 2015

Finanziamento personale	Dipendenti gestiti	Emolumenti pagati	Operazioni (lotti) di revisione stipendi
Fondi di bilancio	1.667	21.671	2.965
Fondi di progetto	301	3.913	292
Totale	1.968	25.584	3.257

Tabella 7. Ridefinizione delle spettanze economiche fisse dei dipendenti nel 2015

Contenuto atto	Disposizioni emanate
Attribuzione competenze livelli I-III	19
Attribuzione competenze livelli IV-VIII	25
Riconoscimento posizioni organizzative	-

Tabella 8. Gestione trattamento economico del personale presso CNT e CNS nel 2015

Dipendenti gestiti	Emolumentipagati	Importo €	Contributi previdenziali €
49	637	2.247.027,00	710.094,00

Tabella 9. Riepilogo dei pagamenti per tipologia nel 2015

Tipo Emolumenti	Mandati	Importo €
Stipendi e accessori dipendenti TI e TD	168	68.787.701,00
Stipendi e accessori dipendenti su progetto	127	9.982.474,00
IRAP dipendenti su progetto	116	864.537,00
Contributi previdenziali TI e TD	456	20.927.590,00
Contributi previdenziali dipendenti su progetto	360	3.089.109,00

Il settore, inoltre, ha fornito un contributo decisivo nello studio e redazione del bilancio di previsione e nell'analisi della spesa.

Rapporti ISTISAN 16/17

Il settore ha controllato di 852 fascicoli, al fine di determinare le anzianità in possesso di tutto il personale con qualifica di Ricercatore (livelli I-III) individuando la fascia di appartenenza di ogni singolo dipendente e l'anno di maturazione per il passaggio alla fascia successiva.

Trattamento economico accessorio

Il settore, che cura il controllo e la liquidazione delle indennità accessorie, ha provveduto prioritariamente alla determinazione del fondo per il trattamento accessorio, e quindi ad ottenere la relativa certificazione annuale, e ha quindi svolto le attività illustrate in Tabella 10. Il settore ha inoltre elaborato la reportistica sull'utilizzo delle risorse e gestito il trattamento economico del personale in comando, come illustrato in Tabella 11.

Tabella 10. Schema attività svolta nel 2015

Indennità pagate	Aggiornamenti SPT (lotti)
28.941	113

Tabella 11. Trattamento economico personale in comando nel 2015

Unità esterne presso ISS	Dipendenti presso CNT e CNS	Dipendenti ISS presso altri Enti	Mandati di pagamento
8	13	13	60

Trattamento di previdenza e quiescenza

Il settore, che cura la previdenza e quiescenza, ha svolto le attività riportate in Tabella 12.

Tabella 12. Schema di attività svolta nel 2015

Proiezione pensione	Decreti cessazione rapporto lavoro	Prospetti PA 04	Prospetti TFS/TFR	Riliquidazione pensioni e TFS	Aggiornamento fascicolo pensione	Riscatti e ricongiunzioni
190	28	93	49	3	10	55

Il settore ha prodotto, inoltre, 6 decreti per riconoscere i benefici ex art. 80 legge 388/2000.

Sono state, inoltre, lavorate 65 pratiche interlocutorie con l'INPS ed effettuate 26 proiezioni di anzianità contributiva con e senza riscatto di periodi utilizzabili.

Sono state espletate le procedure per la cancellazione dalla banca dati del Centro per l'impiego di 39 dipendenti ISS.

Occorre precisare che nel conteggiare l'attività sono state prese in considerazione le pratiche aventi data di invio nell'anno solare 2015 (1° gennaio – 31 dicembre).

Trattamento missioni, organi collegiali e altri incarichi

Al settore afferiscono procedure di trattamento economico a diverso titolo, riguardanti sia dipendenti dell'Istituto che esterni con specifico incarico, articolate sui seguenti capitoli di bilancio, come riportato nelle Tabelle 13-15.

Rapporti ISTISAN 16/17

Tabella 13. Procedure trattamento economico per capitolo di bilancio

Capitolo	Descrizione	Indennità lavorate	Mandati	Importo €
104	Missioni per servizio	79	73	43.613,88
157	Compensi per ispezioni marchio CE	25	22	9.741,14
101	Compensi per ispezioni marchio CE	238	Cedolino	78.540,00
122	Organi collegiali permanenti	36	28	110.398,60
153	Comitati e altri organi istituzionali	25	25	5.738,69
153	Commissioni di concorso	2	2	462,97
101	Commissioni di concorso	127	Cedolino	25.920,52
99	Commissario straordinario/Presidente	11	11	89.857,74

Tabella 14. Schema degli oneri derivanti dalle liquidazioni riportate in Tabella 13

Capitolo	Indennità di provenienza	Causale	Mandati	Importo €
103	Organi collegiali permanenti	IRAP	19	17.261,72
110	Organi collegiali permanenti	INPS	19	27.589,50
103	Commissioni di concorso	IRAP	2	39,35
110	Commissioni di concorso	INPS	1	50,86
103	Incarichi a vario titolo	IRAP	7	804,10
110	Incarichi a vario titolo	INPS	6	2.236,08

Tabella 15. Liquidazione incarichi al personale non dipendente presso il CNT e il CNS

Capitolo	Tipologia personale	Indennità/compensi	Mandati pagamento	Importo €
141	Co.Co.Co. e Autonomi	5	4	17.357,42
142	Co.Co.Co. e Autonomi	58	14	146.499,50
142	IRAP	-	14	11.941,26
142	Oneri riflessi	-	15	22.081,60
143	Co.Co.Co. e Autonomi	7	7	121.366,94
143	IRAP	-	7	10.316,19
143	Oneri riflessi	-	--	106,12

Gestioni complementari

Nel settore un ruolo di rilievo spetta all'assistenza finanziaria ai dipendenti (Tabella 16). Attività consistente è stata svolta anche con lavorazioni integrative alle altre procedure (Tabella 17).

Tabella 16. Assistenza finanziaria ai dipendenti

Operazioni con finanziarie	Finanziamenti INPS	Riconoscimento assegni familiari
30	2	380

Tabella 17. Altre procedure

Ritenute sindacali	Cura banca dati dipendenti	Verifiche costi
140	134	99

Rapporti ISTISAN 16/17

Ulteriore compito ha riguardato il calcolo e il versamento dei premi all'INAIL, per l'assicurazione contro gli infortuni sul lavoro, con il relativo esito descritto in Tabella 18.

Tabella 18. Esito calcolo e versamento premi all'INAIL

Cap.	Mandati	Importo €
169	11	346.618,63

Nell'anno 2015, poi, all'Ufficio è stato affidato l'incarico di operare le decurtazioni per malattie, per congedi parentali, per ore non lavorate, per scioperi e per part-time; il totale delle operazioni è di 2.226.

Per quanto attiene all'imposta regionale IRAP sul personale dipendente viene riportata l'attività in Tabella 19.

Tabella 19. Attività relativa all'imposta regionale IRAP sul personale dipendente

Capitolo	Tipologia personale	Mandati pagamento	Importo liquidazioni €
103	Dipendenti ISS	14	5.660.052,00
141	Dipendenti CNT	12	54.396,00
142	Dipendenti CNT	12	87.720,00
143	Dipendenti CNS	12	51.490,00

Al settore è stata inoltre demandata la predisposizione di numerose tabelle e prospetti relativi alle previsioni di spesa e alle rilevazioni ex DL.vo 165/2001 (conto annuale) delle spese di personale.

Ufficio VI - Selezione e reclutamento del personale e borse di studio

Si illustra in breve quanto effettuato nell'anno 2015 dall'Ufficio VI – Selezione e reclutamento del personale e borse di studio:

- Adempimento degli obblighi scaturenti dalla normativa di cui al DL.vo 82/2005 e s.m.i., nonché dei relativi decreti attuativi di cui al DPCM 3/12/2013 con particolare riferimento alla dematerializzazione flussi documentali e dei procedimenti amministrativi, alla PEC, all'archiviazione digitale ad alla firma digitale o equivalenti.

In merito all'argomento in questione l'Ufficio suddetto ha proceduto allo scarto della documentazione cartacea presente nell'ufficio medesimo, divenuta obsoleta, dopo aver attentamente esaminato gli atti e i documenti per i quali esiste l'obbligo di conservazione. Nelle procedure correnti si sta procedendo all'utilizzo della scannerizzazione dei documenti da inviare agli uffici, eliminando anche in questo frangente una notevole produzione di carta.

Viene utilizzata la PEC nei rapporti con l'utenza privata e pubblica, anche se con l'utenza privata tale utilizzo stenta a decollare perché poco utilizzata dai privati stessi.

Per l'archiviazione digitale, nonché la firma digitale, si procederà ai relativi adempimenti una volta che sarà fornito il necessario supporto da parte degli uffici competenti allo scopo.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Attuazione delle azioni necessarie per l’ottimale utilizzazione delle risorse interne e il reperimento del personale anche sotto il profilo delle pari opportunità.
Riguardo la materia in questione il predetto Ufficio VI promuove l’interscambiabilità del personale, in relazione alle professionalità e competenze, attraverso l’affiancamento del nuovo personale con quello già presente più competente. Il sottoscritto ha sempre agevolato la frequenza dei corsi di formazione e aggiornamento dei propri dipendenti, quando l’amministrazione ha programmato i suddetti corsi.
- Adempimenti degli obblighi in materia di trasparenza e anticorruzione.
In merito alla trasparenza il sito Internet dell’Istituto viene periodicamente aggiornato con i dati di competenza dell’ufficio in questione.
L’Ufficio suddetto ottempera agli obblighi di trasparenza concernenti la propria attività, come prescritto dal DL.vo 33/2013. In particolar modo, provvede alla pubblicazione sul sito Internet dell’Istituto di bandi di concorso a tempo indeterminato, selezioni a tempo determinato e borse di studio, inserendo, non appena perfezionati, tutti gli atti successivi inerenti le procedure (decreti di nomina delle commissioni esaminatrici, eventuali diari delle prove scritte e graduatorie di merito) l’Ufficio provvede, altresì, ad indicare per ciascun concorso o selezione il numero di assunti e la relativa data di assunzione.
Per quanto concerne l’anticorruzione, si garantirà l’avvicendamento dei componenti delle Commissioni di concorso avendo inserito in sede del Nuovo Regolamento concorsi un articolo *ad hoc*.
- Concorsi e assunzioni a tempo indeterminato
Concorsi pubblici
Nel mese di marzo 2013 il Consiglio di amministrazione di questo Istituto ha deliberato, tra l’altro la chiamata di idonei per l’anno 2014 in base al turn over 2013. Per dette assunzioni siamo in attesa dell’autorizzazione da parte degli organi competenti.
- Disabili - Legge 68/1999
Nel mese di gennaio l’Ufficio VI ha proceduto, come ogni anno, alla trasmissione dei prospetti informativi relativi all’anno 2014, secondo le modalità stabilite dall’ufficio competente.
I dati relativi sono stati inviati, tramite la procedura on line, al Ministero del lavoro e delle Politiche sociali.
Nel mese di dicembre 2013 il Consiglio di Amministrazione aveva approvato un piano pluriennale di assunzioni obbligatorie *ex lege* n. 68/1999, al fine di coprire i posti da destinare al personale di cui alla medesima legge.
Detto piano è stato oggetto di apposita convenzione con la Provincia di Roma. In particolare per quanto concerne l’avviamento a selezione di 10 unità di personale appartenente alla categoria dei disabili, l’Ufficio Provinciale del lavoro ha trasmesso l’elenco dei relativi nominativi. Le 10 unità sono state esaminate, in data 18 dicembre 2015, da una commissione esaminatrice nominata *ad hoc*. Tra i medesimi 7 unità sono risultate idonee.
Inoltre, ai sensi dell’art. 5 commi 4-quater e 4 sexies del DL.vo 368/2001 e dell’art. 7 comma 6 della Legge 125/2013, si è proceduto all’assunzione a tempo indeterminato di otto unità di personale di questo Istituto, con contratto a tempo determinato, riconosciute disabili e in possesso dei requisiti richiesti dalla normativa in questione, a seguito di espresse istanze. Nello specifico sono stati assunti 4 Ricercatori. 1 Tecnologo e 3 Collaboratori tecnici Enti di ricerca.
- Contratti a tempo determinato

Rapporti ISTISAN 16/17

Nel primo semestre 2015 sono state bandite 8 selezioni per l'assunzione di personale con contratto a tempo determinato gravanti su progetti di ricerca per i profili di Ricercatore, Primo ricercatore (a tempo parziale al 50%) e Primo tecnologo.

Inoltre, si è provveduto all'assunzione di 2 Primi Ricercatori (a tempo parziale), 34 Ricercatori, 2 Tecnologi, 16 collaboratori tecnici enti di ricerca e 2 Collaboratori di Amministrazione, personale vincitore di selezioni bandite negli anni precedenti e all'assunzione di 1 Funzionario di Amministrazione ed 1 Collaboratore tecnico enti di ricerca, a seguito di chiamata idonei.

Si è proceduto all'esame delle domande di partecipazione inviate dai candidati e alla nomina di 8 Commissioni esaminatrici nonché all'approvazione di 5 graduatorie di merito.

In base alla copertura finanziaria dei progetti di ricerca di riferimento, e in rispetto delle norme vigenti in materia, si è provveduto al rinnovo di 460 contratti a tempo determinato in scadenza per i vari profili dell'Istituto, gravanti sui progetti di ricerca e sui capitoli di Bilancio.

A tal proposito è il caso di segnalare la normativa di cui al DL 101/2013, convertito con la Legge 125/2013, che ha permesso il rinnovo di contratti a tempo determinato, oltre il quinquennio.

– **Adempimenti per l'assegnazione e gestione delle borse di studio**

Ai fini di una formazione finalizzata alla ricerca in specifici settori, l'ISS, a partire dal 2006, bandisce pubblici concorsi per l'assegnazione di borse di studio finanziate da convenzioni e progetti di ricerca direttamente gestiti dai Dipartimenti/Centri dell'Istituto medesimo.

Dal 1° gennaio 2015 al 31 dicembre 2015 sono state assegnate 18 nuove borse di studio.

Si è proceduto a rinnovare, inoltre, 78 borse di studio, assegnate negli anni 2012, 2013 e 2014, essendo stata ravvisata l'esigenza di proseguire l'attività di ricerca intrapresa nel primo, nel secondo e nel terzo anno.

Unità di Gestione Tecnica, patrimonio immobiliare, tutela della salute e sicurezza dei lavoratori

Le attività svolte dall'Unità di Gestione Tecnica, Patrimonio immobiliare, tutela della Salute e sicurezza dei Lavoratori (UGTPLS) sono suddivise in due parti: la prima riguarda le attività espletate relativamente ai finanziamenti ex art. 20 Legge 67/1988 ricevuti dall'Istituto mentre, la seconda rendiconta circa quanto svolto per la conduzione ordinaria degli immobili dell'Istituto e dei relativi impianti nonché per quanto riguarda le attività svolte relative al Servizio Prevenzione e Protezione (SPP).

Parte I - Finanziamenti ex art. 20 Legge 67/1988

– **Interventi finalizzati al Consolidamento dei piani B e C dell'Edificio Principale (II Stralcio)**

L'intervento costituisce parte di un'opera finalizzata alla restituzione, con opportuni interventi di consolidamento a tutte le strutture portanti dell'Edificio Principale, dell'originaria capacità a sopportare sollecitazioni statiche cui sono assoggettate anche in considerazione dei forti sovraccarichi accidentali che si devono prevedere in virtù dei cambiamenti che si sono verificati nel corso degli anni sia nella destinazione d'uso degli ambienti che nella dotazione, in termini di qualità e quantità, delle attrezzature

Rapporti ISTISAN 16/17

scientifiche e di laboratorio nonché di conferire anche una certa capacità resistente in relazione a possibili eventi sismici. Il costo totale preventivato ammonta a € 9.000.000,00 ed è stato suddiviso in più stralci.

I lavori effettuati nell'ambito del I Stralcio, finanziato con DM 28/3/2006 per un importo di € 2.470.000,00, si sono conclusi nell'ottobre 2012 e hanno avuto per oggetto il consolidamento delle fondazioni e del piano interrato (Livello A).

I lavori relativi al II Stralcio, finanziato con DM 16/5/2006 per un importo di € 4.000.000,00, interesseranno i livelli B e C dell'Edificio Principale avendo cura di suddividerli in lotti funzionali, temporalmente distinti l'uno dall'altro, allo scopo di permettere lo svolgimento, se pure in maniera limitata e ridotta, delle attività che si espletano all'interno dei locali dei due livelli.

Il consolidamento riguarderà:

- le volte e i paramenti delle strutture verticali, mediante sarcitura di tutte le lesioni;
- le partite murarie portanti, mediante l'iniezione di pasta cementizia;
- le piattabande di tutti i vani interni ed esterni, mediante l'inserimento di coppie di putrelle a doppio T muniti di tiranti costituiti da barre metalliche filettate.

Gli interventi prevedono, a corollario di quello principale, le attività di smantellamento e di ripristino edile e impiantistico nonché i lavori di facchinaggio per lo spostamento temporaneo degli arredi e delle attrezzature e il successivo loro riposizionamento allo stato originale.

L'appalto dei lavori è stato affidato alla società Monaco SpA, ai sensi dell'art. 55 del DL.vo 163/2006, con procedura aperta mediante aggiudicazione a corpo con criterio del prezzo più basso e il contratto, ai sensi del comma 2, lettera b), art. 53 del DL.vo 163/2006, e ha per oggetto la progettazione esecutiva e l'esecuzione di lavori sulla base del progetto definitivo dell'amministrazione aggiudicataria. Il termine ultimo per la presentazione delle offerte era stato fissato al 14/11/2014 mentre la fase procedurale relativa alla gara, comprendente anche il sub-procedimento relativo alla verifica delle anomalie, si è conclusa con l'aggiudicazione provvisoria il giorno 25 giugno 2016. Il relativo contratto è stato sottoscritto in data 22 ottobre 2015 per un importo di circa € 2.000.000,00. In data 1 febbraio 2016 è stato dato l'avvio alle procedure relative alla predisposizione del progetto esecutivo da parte della società aggiudicataria.

- Interventi finalizzati alla sicurezza (DL.vo 81/2008) – Importo complessivo finanziato: € 5.000.000,00.

Il finanziamento riguarda più interventi, approvati con CdA dell'08 ottobre 2009 e più precisamente:

- Ristrutturazione aula “Giardino d'Inverno” - Importo di € 825.000,00.
- Lavori finalizzati all'assolvimento delle prescrizioni antincendio dell'Edificio Principale (I Stralcio) - Importo di € 466.000,00.
- Sistemazione del prospetto lato Regina Elena dell'Edificio Principale - Importo di € 630.658,00.

Per quanto concerne tali interventi, avendo l'Istituto acquisito in data 23 maggio 2014 dal Comando Provinciale dei Vigili del Fuoco di Roma l'approvazione in deroga del progetto presentato ai fini dell'ottenimento del CPI per l'Edificio Principale e per la Biblioteca attraverso la rimodulazione degli stessi interventi (il cui importo complessivo è di € 1.921.658,00) è stata data copertura economica necessaria all'appalto per l'affidamento della progettazione definitiva ed esecutiva e dei lavori relativi per un Quadro Economico previsto consistente in circa € 1.300.000,00. Le

Rapporti ISTISAN 16/17

- procedure di appalto sono state svolte durante l'anno 2015 e in data 24 marzo 2016 si è proceduto all'aggiudicazione definitiva.
- Ristrutturazione degli impianti elettrici e illuminazione di emergenza Edificio Principale - Importo di € 1.470.000,00.
Per quanto concerne tale intervento, per il quale, inizialmente era previsto l'importo di € 1.470.000,00 successivamente ridotto a € 949.949,26 facendo rientrare i lavori dei piani B e C dell'edificio principale negli interventi di consolidamento statico (Il stralcio). Sono stati anche effettuati interventi, non più procrastinabili, di adeguamento normativo e funzionale delle cabine elettriche MT/BT dell'Istituto.
 - Manutenzione straordinaria degli Impianti Elevatori dell'ISS - Importo di €140.000,00: eseguito e collaudato al 31/12/2014.
 - Adeguamento normativo alle prescrizioni dell'Organismo Notificato per i 7 impianti elevatori dell'ISS - Importo di € 83.000,00.
 - Manutenzione straordinaria dei servizi igienici dell'ISS - Importo di € 240.000,00: eseguito e collaudato al 31/12/2014.
 - Ristrutturazione degli impianti di condizionamento dell'Edificio 21 - Importo di € 265.500,00: eseguito e collaudato al 31/12/2014.
 - Ristrutturazione edilizia e degli impianti di condizionamento dell'Edificio 8a - Importo di € 556.372,05.
 - Ristrutturazione edilizia e degli impianti di condizionamento dell'Edificio 6 - Importo di € 74.000,00: eseguito e collaudato al 31/12/2014.
 - Ristrutturazione impianti di condizionamento delle aule dell'Edificio Principale - Importo di € 500.000,00: eseguito e collaudato al 31/12/2014.
- Nuova finalizzazione delle economiche di gara relative al Consolidamento Statico dell'Edificio Principale (I Stralcio) e agli interventi per l'edificio di Giano della Bella
Le somme derivanti dalle economie risultanti dai lavori di consolidamento statico dell'edificio Principale (€ 540.000,00) e quelle derivanti dal finanziamento dei lavori per l'Edificio di Giano della Bella (€ 330.000,00) verranno nuovamente finalizzate per dar copertura al quadro degli interventi, in via di definizione, queste relative alla realizzazione di un "Polo Laboratori Alto Isolamento P3" contenente all'interno 4 laboratori con alcuni servizi ad esso connesso da allocare nelle immediate vicinanze. L'ubicazione di questo servizio, prima individuato al piano A dell'Edificio Principale, è stato previsto nei locali dove attualmente è ubicato il Magazzino Chimici che, pur essendo un piano completamente interrato, ben si adatta alle norme di igiene ambientale proprio per le sue caratteristiche di completo isolamento dall'esterno. La realizzazione di questo servizio determinerà due benefici: la chiusura di tutti i laboratori P3 ora presenti ai vari piani dello dell'Edificio Principale, liberando spazi di qualità da destinare ad ambienti di lavoro e risolvere definitivamente il problema connesso al controllo e alla sorveglianza degli accessi ad aree con pericoli di contaminazione. L'intervento prevede anche lo spostamento della sorveglianza sanitaria dell'SPP presso il livello A dell'edificio 16. La progettazione preliminare è stata affidata mediante convenzione tra l'Istituto e l'amministrazione dell'IRCSS IFO S. Gallicano e coordinate dalla Direzione Generale dell'ISS nella sua qualità di RUP.
- Realizzazione della sede del "Centro Operativo per l'allocazione e la Gestione degli Organi" del Centro Nazionale Trapianti
Nell'ambito di nuove competenze assunte dal Centro Nazionale Trapianti, che prevede un'attività operativa H24 con la finalità di gestione delle urgenze che si verificano nelle liste di attesa per l'allocazione degli organi presso i centri trapianto, si è reso necessario l'individuazione di un sito all'interno dell'ISS in grado di ospitare la suddetta attività la

Rapporti ISTISAN 16/17

quale coinvolgerà una unità operativa costituita da almeno 12 professionisti del settore che si alterneranno nell'arco delle 24 ore. La struttura individuata (Edificio n. 35 "Ex Silos") ha una consistenza in superficie di circa 200 mq. è obsoleta e richiede la demolizione e una successiva riedificazione della stessa al fine di renderla adeguata e funzionale alle attività dell'unità operativa del Centro. Il Quadro Economico dell'intervento ammonta a circa € 950.000,00. I lavori di demolizione e ricostruzione sono stati già appaltati per un importo di circa € 350.000,00. Le attività di controllo sulla esecuzione dei lavori svolte durante l'anno 2015 sono svolte dall'Ufficio di Direzione Lavori composta da 1 Dirigente Tecnologo, da 1 Tecnologo (Direttore Esecuzione in Sicurezza) e 1 Architetto CTER, tutti della UGTPSL. Il RUP è il Direttore UGTPSL. Tale iniziativa è supportata e sollecitata dal Ministero della Salute che, per tal fine, ha previsto la costituzione dei fondi necessari.

Parte II – Attività relative alla conduzione e alla manutenzione delle strutture d'Istituto e del Servizio di Prevenzione e Protezione

Settore Tecnologico Manutentivo

Il settore si compone da 1 Direttore, da 1 Dirigente Tecnologo, coadiuvato da 1 Tecnologo, da 13 CTER e da 8 OPTER.

Le attività relative alla sola manutenzione ordinaria degli impianti elettrici, idraulici, elevatori e antincendio sono espletate attraverso il contratto attivo, mediante adesione Consip, con la società Manital SpA.

Per le manutenzioni ordinarie dei restanti impianti (termico, condizionamento, acqua distillata) sono state attivati vari contratti mediante procedure di gara con altrettanti Operatori Economici. In particolare, per quanto riguarda la manutenzione degli impianti di condizionamento, la copertura finanziaria è garantita da capitoli di bilancio non di competenza della UGTPSL.

Fondamentalmente, le attività manutentive dell'Istituto (fatte salve quelle minime del tipo programmato mirate alla verifica, controllo della componentistica e conduzione – laddove prevista come per il termico e il condizionamento) sono del tipo "a guasto", intervenendo, quindi, alla comparsa della problematica con i conseguenti disagi per le attività d'Istituto.

Si evidenzia che il finanziamento iscritto per l'anno 2015 sul Capitolo di competenza del Bilancio d'Istituto ammontava a € 600.000,00 (notevolmente più bassa di quella indicata in sede di formazione del bilancio di previsione). Somma, questa, quasi del tutto assorbita dal citato contratto Manital (per circa 470.000,00) che ha comportato, nel mese di giugno, lo spostamento di € 250.000,00 destinato alle attività di cui al DL.vo 81/2008 (SPP) che all'inizio dell'anno era previsto in € 670.000,00, per far fronte, oltre all'attivazione delle altre attività manutentive, a parte delle emergenze che si sono manifestate durante l'esercizio 2015.

Per quanto concerne la manutenzione edile, non è stato possibile attivare un servizio dedicato, rimandando gli interventi laddove si sarebbero presentate eventuali necessità.

Le attività di manutenzione sono assolte, anche se in minima parte, dal personale OPTER della UGTPSL tra i quali, ad oggi, risultano idonei per tali attività un idraulico, due elettricisti e un serramentista.

Tutte le attività manutentive sono gestite dal sistema informatico GRIUT, sistema informatizzato, completamente realizzato dal CED dell'Istituto con la collaborazione della UGTPSL, per la gestione delle richieste di manutenzione da parte degli utenti dell'Istituto e del relativo iter fino alla loro conclusione. Il sistema (partito nel giugno 2013 e che, ad oggi, ha registrato circa 6.000 annotazioni) prevede un primo passaggio dall'SPP per stabilirne le priorità in termini di ricaduta sulla sicurezza delle persone e sulla salvaguardia del patrimonio immobiliare dell'Istituto. La restante parte della procedura è seguita dal personale CTER del

Rapporti ISTISAN 16/17

settore (8 unità). Tale procedura, ha consentito, viste le esigue risorse economiche a disposizione, di poter garantire gli interventi rilevatesi più urgenti.

L'UGTPSL, provvede, mediante la turnazione del personale, alla copertura delle attività tecniche e di segreteria nell'arco della giornata lavorativa dalle ore 7:30 alle ore 19:30, e negli orari extra lavorativi, compreso i giorni festivi, attraverso la reperibilità mediante apparati di telefonia mobile.

Il Settore provvede, inoltre, alla tenuta delle seguenti banche dati:

- Agenzia del Demanio PTIM. Fabbisogno degli interventi manutentivi D.L. 98/2011.
- MEF-BDAP monitoraggi opere pubbliche DL.vo 229/2011. Registrazione e invio e aggiornamento dati di appalti di lavori a cadenza trimestrale.
- MIBAC verifica dell'interesse culturale dei beni immobili ex art.12 DL.vo 42/2004 sugli edifici del compendio ISS.
- ISPRA (Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale) – SINANET. Dichiarazione sui gas fluorati ad effetto serra ai sensi dell'art. 16 comma 1 del DPR 43/2012. Registrazione e invio dati relativi all'anno precedente, entro maggio.
- MIT-SIMOI Anagrafe opere incompiute DM 42/2013. Registrazione e aggiornamento annuale degli elenchi entro marzo di ogni anno.

DOGE

La UGTPSL provvede alla gestione di tutte le richieste che pervengono dai vari dipartimenti e/o centri dell'Istituto per l'attivazione delle procedure cosiddette "DOGE", termine con cui vengono richiamate le disposizioni impartite con Decreto della Direzione Generale circa l'acquisizione di beni, servizi e lavori che trovano copertura sui capitoli di spesa degli stessi dipartimenti/centri. Nel corso dell'anno 2015 sono state attivate 37 procedure DOGE seguite dai CTER della UGTPSL in qualità di RUP singolarmente individuati.

SPP

L'SPP coordinato dal Responsabile della Sicurezza, *ad hoc* nominato, provvede ad adottare tutte le procedure che sottendono agli obblighi in capo al Datore di Lavoro previsti dalla normativa vigente in materia di sicurezza e salute degli ambienti di lavoro, il DL.vo 81/2008. Circa le attività gestionali e procedurali necessarie al funzionamento del servizio, l'Unità ha provveduto all'acquisizione di beni e servizi, tra i quali:

- Medico Competente
- Esperto Qualificato;
- Dosimetria;
- Analisi Cliniche;
- Presidi emergenza;
- Dispositivi Protezione individuale;
- Corsi per la formazione in sicurezza del personale.

Settore Amministrativo

La UGTPSL è dotata di un Settore Amministrativo composto da 3 unità di personale che sovrintende a tutte le attività a carattere amministrativo dell'Unità, tra le quali:

- assistenza amministrativa per tutte le fasi relative alle procedure di acquisizione di beni, servizi e forniture (bandi di gare, disciplinari amministrativi, pubblicazioni, ordini, MePA, controllo amministrativo requisiti partecipanti alle gare anche su supporto informatico con abilitazione sulle piattaforme web degli enti certificatori, stipula dei contratti ecc.);
- predisposizione dei decreti della Direzione UGTPSL;

Rapporti ISTISAN 16/17

- assolvimento di quanto previsto in termini di trasparenza e pubblicità delle procedure;
- assolvimento di quanto previsto dalle vigenti normative in materia di anticorruzione;
- gestione contabile relativa ai capitoli di bilancio di competenza della UGTPSL;
- liquidazione ed emissione dei mandati relativi al pagamento dei fornitori e dei prestatori di servizi e lavori;
- gestione del protocollo interno.

Alcuni dati in sintesi

Nel corso dell'anno 2015 sono stati processati:

- 1.632 richieste sul sistema GRIUT;
- 75 procedimenti per l'acquisizione di beni, servizi e lavori;
- 75 decreti della Direzione UGTPSL;
- 182 mandati di pagamento.

A seguire i quadri sinottici relativi alle spese sostenute nell'anno 2015. La Tabella 20 riporta le spese sostenute nel 2015 per capitoli di spesa.

Tabella 20. Quadro sinottico delle spese sostenute per l'anno 2015

Voce di spesa	*Stanziamiento 2015	Impegnato	Residuo
Capitolo 137			
(Spese funzionamento UGTPSL)			
Interventi edili		34.552,78	
Manutenzione impianti		695.962,36	
Manutenzione attrezzature		38.821,71	
Manutenzione aree verdi		36.153,80	
Acquisizione beni		40.076,90	
Tasse, contributi, ecc.		4.365,36	
Totali	850.000,00	849.932,90	67,10
Capitolo 119			
(Spese Adempimenti sulla Sicurezza)			
Medico competente		70.000,00	
Esperto qualificato		24.595,20	
Analisi da laboratorio		46.865,69	
Corsi formazione		15.536,00	
Acquisto strumentazioni		48.466,32	
Forniture		16.955,40	
Interventi di sanificazione		55.632,00	
Interventi urgenti impianti		128.036,02	
Interventi urgenti edili		13.453,86	
Tasse, Contributi, ecc.		459,50	
Totali	420.000,00	419.999,99	0,01

*Inizialmente previsto in € 600.000,00 poi variato nel mese di giugno.

**Inizialmente previsto in € 670.000,00 poi variato nel mese di giugno.

PAGINA BIANCA

PARTE 3
Progetti speciali

PAGINA BIANCA

Rapporti ISTISAN 16/17

Si presenta di seguito la programmazione dell'attività di ricerca dell'ISS dei Progetti Speciali (in ordine alfabetico).

Accordo di collaborazione Italia-USA

Nel marzo 2003 l'Italia e gli Stati Uniti hanno firmato un accordo che prevede la collaborazione tra i ricercatori dei due Paesi nei seguenti campi:

- malattie rare;
- oncologia;
- malattie infettive di grande rilievo sociale e di possibile utilizzo con armi non convenzionali. Problemi di salute pubblica.

Gli Istituti Nazionali di Sanità degli Stati Uniti d'America (*National Institutes of Health*, NIH) e l'ISS della Repubblica italiana, desiderando rafforzare la collaborazione in essere, confermata nel *Memorandum di Intesa* firmato il 17 aprile 2003 dal Dipartimento per la Salute e i Servizi Umani degli Stati Uniti d'America e dal Ministero della Salute della Repubblica italiana, hanno incrementato la cooperazione nella ricerca e nella formazione nel campo delle scienze biomediche e comportamentali.

Da questo accordo sono derivate azioni molto importanti che hanno fatto scaturire collaborazioni di altissimo contenuto professionale e di ricerca.

Entrambe le parti intendono collaborare negli ambiti del proprio mandato istituzionale per promuovere la riduzione delle disuguaglianze nella salute a livello globale.

Le attività previste includono:

- l'organizzazione e l'attuazione congiunta di workshop;
- l'identificazione di opportunità di formazione congiunta per ricercatori, inclusi i ricercatori provenienti da Paesi in via di sviluppo e da economie in transizione;
- lo scambio di ricercatori;
- lo scambio di informazioni;
- lo scambio di materiali;
- la realizzazione di progetti di ricerca congiunti che includono la ricerca traslazionale e clinica;
- la conduzione di progetti di ricerca congiunti in Paesi terzi in via di sviluppo e in transizione;
- altre forme di cooperazione che comprendano il sostegno a ricercatori provenienti dai Paesi in via di sviluppo e in transizione.

Malattie rare

L'accordo bilaterale fra l'Italia (ISS) e gli Stati Uniti (NIH) è stato sancito allo scopo di sviluppare e incrementare le attività di ricerca scientifica in diversi settori, incluso quello delle malattie rare.

Resoconto attività 2015

Il CNMR dell'ISS ha partecipato a tre conferenze internazionali (Roma, 2014; Budapest, 2015; Vienna, 2016) sulla tematica delle malattie rare non diagnosticate contribuendo a portare avanti le attività del network internazionale *Undiagnosed Diseases Network International* (UDNI) che ha lo scopo di venire incontro ai bisogni di pazienti non diagnosticati in tutto il

Rapporti ISTISAN 16/17

mondo. L'UDNI include, oltre USA e Italia, altre nazioni europee, Canada, Giappone, Australia.

È stato istituito il sito Internet: <http://www.udninternational.org/> nel quale vengono descritte le principali novità e attività in materia.

Attività programmata 2016

Il CNMR ha il compito di gestire il sito web del network UDNI il quale prevede, oltre a informazione e disseminazione, la condivisione tra i vari Paesi di database e strumenti che possano portare alla diagnosi di patologie rare non diagnosticate.

Oncoproteomica

Lo studio del proteoma in campioni biologici da pazienti affetti da cancro ha acquistato in questi anni un ruolo sempre più importante nella ricerca oncologica. L'analisi proteomica è oggi possibile grazie a nuove metodiche di spettrometria di massa e all'utilizzo di piattaforme tecnologiche ad alta processività ossia in *high-throughput*. Il Programma Italia-USA di Oncoproteomica si propone di applicare tali metodiche allo studio delle neoplasie più diffuse, grazie alla stretta collaborazione tra il gruppo statunitense diretto dai Proff. Liotta e Petricoin presso la GMU (Virginia, USA) e una rete di IRCCS e Centri Oncologici di ricerca italiani, coordinati dall'ISS.

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

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

A partire dalla sua implementazione, il Programma Italia-USA di Oncoproteomica ha previsto la messa a punto di una serie di strumenti operativi che rappresentano la struttura di sostegno necessaria alla realizzazione degli obiettivi del Programma stesso:

- creazione di una Rete Nazionale di Centri Oncologici localizzati su tutto il territorio nazionale per il reclutamento di pazienti e controlli e la raccolta di campioni biologici (la rete è attualmente costituita da 18 centri); realizzazione e mantenimento di una Biobanca Nazionale di sieri (presso l'Ospedale maggiore di Milano);
- creazione e aggiornamento continuo di un database informatizzato per la raccolta dei dati clinici dei pazienti (presso l'ISS);
- implementazione e mantenimento di Piattaforme tecnologiche di supporto ai Centri oncologici italiani, per il trasferimento di know-how dai laboratori USA al nostro Paese e per effettuare alcune delle suddette analisi proteomiche sui campioni biologici raccolti.

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

Rapporti ISTISAN 16/17

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

Resoconto attività 2015

Il Programma Italia-USA di Oncoproteomica si propone di applicare nuove metodiche di analisi proteomica alle neoplasie più diffuse, grazie alla stretta collaborazione tra il gruppo statunitense diretto dai Proff. Liotta e Petricoin presso la *George Mason University* (Virginia, USA) e una rete di IRCCS e Centri Oncologici di ricerca italiani, creata *ad hoc* per le finalità del Programma, coordinati dall'ISS. La ricerca è attualmente in corso presso i laboratori della *George Mason University* (GMU) e in Italia presso le infrastrutture (*Facility*) implementate grazie al supporto del Programma stesso. I campioni biologici raccolti presso i Centri oncologici dislocati su tutto il territorio nazionale sono attualmente stoccati presso la Biobanca localizzata nell'Ospedale maggiore di Milano.

Nel 2014, nell'ambito del Programma Italia-USA di Oncoproteomica, per continuare le analisi proteomiche e portare a termine alcune importanti verifiche, i ricercatori della GMU hanno richiesto al Coordinamento dell'ISS alcuni nuovi specifici gruppi di sieri selezionati e raggruppati per tipo di tumore, stadio clinico, sesso ed età, e gruppi di sieri controllo da soggetti sani, anch'essi raggruppati per numerosità, sesso e fasce di età. I sieri selezionati sono stati quindi spediti in USA tramite corriere internazionale per effettuare le analisi applicando la metodologia delle nanoparticelle sviluppata presso i laboratori della GMU nell'ambito del Progetto di Oncoproteomica e oggetto di brevetto internazionale. Le analisi di spettrometria di massa dei sieri oncologici pre-trattati con le nanoparticelle hanno portato all'identificazione di alcune decine di potenziali marcatori di patologia (cancro della prostata e cancro della mammella) la cui validazione con altre tecnologie analitiche è attualmente in corso. Un nuovo gruppo di sieri di pazienti affetti da melanoma cutaneo e da altri tumori cutanei (emangioma) è stato anche utilizzato per la validazione in Italia di alcuni biomarcatori identificati in precedenza applicando un'altra tecnologia (TRIDENT) messa a punto nell'ambito del Programma, e mediante tecniche di immunometria *multiplex*.

L'attività del Programma di Oncoproteomica Italia-USA ha prodotto nel 2014 la pubblicazione di numerosi lavori scientifici su riviste internazionali e la messa a punto di nuove procedure diagnostiche il cui potenziale sviluppo a livello industriale è attualmente in fase di verifica.

Attività programmata 2016

L'Università statunitense (GMU) nel corso del 2016 prevede di pubblicare gli studi sul cancro della prostata e sul cancro della mammella e di completare la fase di *Discovery-Validation* per gli studi sul tumore del polmone e del colon. Nell'ambito di questi ultimi studi, il Coordinamento del Programma Italia-USA di Oncoproteomica invierà nuovi sieri da pazienti oncologici e da soggetti di controllo per effettuare le analisi di spettrometria di massa con tecnologia delle nanoparticelle in hydrogel sviluppata grazie al supporto del Programma Italia-USA di Oncoproteomica. Per facilitare queste operazioni di spedizione dei sieri, nel 2016 procederà al trasferimento della Biobanca (attualmente localizzata presso l'Ospedale maggiore

Rapporti ISTISAN 16/17

di Milano) in alcuni congelatori -80°C dell'ISS. Questo consentirà anche di estendere gli studi ad altre patologie oncologiche di cui si sta avviando la procedura di raccolta di campioni biologici. Inoltre, in collaborazione con la GMU, saranno condotti studi di *Validation* e *Verification* per il proseguimento dei progetti tuttora in corso: a tal fine il Coordinamento del Programma Italia-USA curerà la selezione e spedizione in USA di nuovi campioni da pazienti oncologici e controlli, con relative informazioni dal database clinico-anamnestico. I risultati degli studi proteomici, clinici e di sviluppo tecnologico saranno oggetto di pubblicazioni scientifiche e si procederà a valutazioni sulla possibilità di copertura brevettuale internazionale dei risultati stessi, potenzialmente utili per sviluppare nuovi strumenti diagnostici o nuovi farmaci per terapie personalizzate di patologie neoplastiche. Grazie all'esperienza accumulata nelle fasi di Coordinamento del progetto Oncoproteomica Italia-USA, le procedure di raccolta e stoccaggio dei sieri saranno estese ad altre Biobanche (sieroteche), per es. presso l'Università di Verona, per la raccolta di campioni biologici da pazienti affetti da tumori differenti da quelli inizialmente inseriti nel Programma, come ad esempio linfomi cutanei, emangiomi infantili, melanoma uveale, cancro metastatico del colon, tumori cerebrali e altre patologie. Inoltre si procederà alla pubblicazione su riviste internazionali, dei lavori scientifici attualmente in fase di preparazione.

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

Nel 2002 è stato ratificato tra l'ISS e *Chiron Corporation* (oggi NOVARTIS) un accordo scientifico finalizzato allo sviluppo di vaccini di seconda generazione contro l'HIV/AIDS comprendenti Tat in associazione ad altri antigeni di HIV. Obiettivo dell'accordo, finanziato pariteticamente dal Ministero della Salute e da *Chiron*, è la creazione di una *task force* accademico-industriale, competitiva a livello internazionale, volta a sviluppare ricerche innovative nel campo dei vaccini contro l'AIDS. L'accordo è fondato su risultati ottenuti indipendentemente da *Chiron* e ISS con i rispettivi vaccini.

Il contributo di ISS è basato sull'esperienza pluriennale nel vaccino basato sulla proteina Tat, di cui si è recentemente conclusa con successo la Fase I di sperimentazione clinica preventiva e terapeutica di Fase I in Italia, per valutarne l'innocuità e l'immunogenicità. *Chiron* ha concluso la Fase I della sperimentazione clinica di un vaccino preventivo basato sulla molecola trimerica $\Delta V2$ -Env, un immunogeno di nuova concezione in grado di indurre anticorpi neutralizzanti *cross-clade* grazie ad una migliorata esposizione del dominio (V3 loop) responsabile del riconoscimento dei co-recettori per HIV.

L'accordo, che si è concluso nel 2009, ha portato alla dimostrazione che la vaccinazione con Tat associato ad Env è sicura e immunogenica, escludendo l'eventualità di interferenze fra questi antigeni. Inoltre, rispetto agli animali vaccinati con il solo $\Delta V2$ -Env si è osservata negli animali vaccinati con entrambi gli antigeni un'induzione più precoce di anticorpi anti-Env con funzione neutralizzante, suggerendo un ruolo adiuvante di Tat, in accordo con gli effetti da noi dimostrati di questa proteina sulla maturazione di cellule dendritiche, processamento dell'antigene e polarizzazione della risposta T *helper*. Per quanto concerne l'efficacia, la vaccinazione con Tat/ $\Delta V2$ -Env è risultata superiore od uguale a quella conferita dal solo Env o Tat. In particolare, la protezione è consistita o nella negatività dei parametri di infezione (viremia plasmatica e DNA provirale non misurabili, assenza di calo dei linfociti CD4), o in una riduzione statisticamente significativa dei parametri virali (viremia plasmatica e DNA provirale) rispetto ai gruppi di controllo con contenimento dell'infezione nel sito di inoculo (rilevazione

Rapporti ISTISAN 16/17

del *provirus* solo nel sito di inoculo e linfonodi regionali (Ferrantelli et al., *Vaccine*, 29: 2918–2932, 2011).

Sulla base di questi e di altri risultati un trial vaccinale terapeutico di Fase II basato sul Tat è stato completato in Italia ((T-002) (Ensoli et al PLoS ONE 2010 and Ensoli *at all Retrovirology* 2015) e uno analogo è stato completato in Sudafrica (T-003), mentre si è concluso in Italia un trial clinico preventivo di Fase I per la valutazione del vaccino basato sulla combinazione Tat/ Δ V2-Env (P-002).

Resoconto attività 2015

Fra i nuovi test *in vitro* messi a punto per valutare il potere neutralizzante di sieri con attività anti-Env di HIV-1 o con attività anti-Env and anti- Tat, il test di *uptake* della proteina Env complessata con Tat si è dimostrato estremamente sensibile e riproducibile. In particolare si è già cominciato ad utilizzarlo per valutare l'attività dei sieri di scimmie vaccinate con *Tat ed Env*, di soggetti infettati con HIV e di soggetti infettati con HIV e vaccinati con la proteina Tat.

I risultati dimostrano il contributo importante degli anticorpi anti-Tat nel neutralizzare sia l'internalizzazione delle proteina Env di HIV che l'infezione di cellule target in presenza di Tat con ottimi risultati, in parte già pubblicati.

Attività programmata 2016

Nel 2016 verrà completata la valutazione dei sieri dei trial vaccinali terapeutici di Fase II basati sul Tat condotto in Italia (T-002) e in Sudafrica (T-003) e del trial vaccinale preventivo di Fase I basato sulla co-immunizzazione con le proteine Tat ed Env (P-002). Inoltre verranno sviluppati nuovi test per meglio valutare l'attività degli anticorpi indotti e definire le loro caratteristiche biologiche e specificità, allo scopo di identificare gli epitopi proteggenti e correlati di protezione.

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

Le ricerche nel campo dell'immunologia e delle biotecnologie hanno aperto nuovi orizzonti nel trattamento di pazienti oncologici mediante strategie innovative di vaccinazione antitumorale e di immunoterapia cellulare. L'importanza di promuovere l'immunoterapia clinica sperimentale come disciplina specifica è stata ripetutamente sottolineata in editoriali su prestigiose riviste internazionali, che ne hanno evidenziato le potenzialità di ricaduta sanitaria, suggerendo l'importanza di strategie e iniziative idonee a superare i limiti che attualmente ne ostacolano il pieno sviluppo. In particolare, in un recentissimo editoriale su *Blood* è stata ribadita l'importanza delle strategie di vaccinazione terapeutica con Cellule Dendritiche (*Dendritic Cells*, DC) per il trattamento dei linfomi. In Italia, nonostante i livelli di eccellenza della ricerca di base nel settore dell'immunologia e immunoterapia dei tumori, si è registrato un notevole ritardo nel trasferimento dei risultati della ricerca alla sperimentazione clinica, soprattutto nell'ambito dello sviluppo dei Prodotti Medicinali per Terapie Avanzate (PMTA), che rappresentano il frutto delle nuove conoscenze della biologia cellulare e molecolare così come della genomica funzionale, della proteomica e della farmacogenomica. Assistiamo oggi a

Rapporti ISTISAN 16/17

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

Un "collo di bottiglia" importante in questo settore è rappresentato dalla complessità della cornice regolatoria e dei requisiti di produzione dei PMTA. Infatti, come conseguenza dell'emanazione della Direttiva 2001/20/CE e del successivo DL.vo 211/2003, la produzione dei farmaci sperimentali è soggetta alle stesse norme previste per la produzione dei farmaci immessi in commercio, che deve essere effettuata in conformità alle GMP, anche in base alla Direttiva 2003/94/CE e al DL.vo 219/2006 che ne recepisce le indicazioni. Le GMP costituiscono la linea guida che descrive gli aspetti qualitativi minimi necessari per la produzione, il controllo e il rilascio di un prodotto farmaceutico. Questo implica che la produzione dei farmaci sperimentali venga effettuata in laboratori a contaminazione controllata di qualità farmaceutica, con conseguente aumento dei costi di produzione e, soprattutto, da parte di personale specificamente addestrato al rispetto delle GMP. Partendo dalla valutazione dell'importanza di creare un centro pubblico di riferimento, in grado di produrre cellule in condizioni GMP per lo sviluppo di progetti clinici innovativi derivanti dalla ricerca italiana, il nostro gruppo ha portato avanti il progetto di costruzione e attivazione dell'"officina farmaceutica" *FaBioCell*. Al termine di un complesso percorso di sviluppo e convalida delle metodiche di produzione e controllo qualità *FaBioCell* ha ottenuto dall'AIFA l'autorizzazione alla produzione di "prodotti per terapia cellulare" il 22/2/2011. Il progetto è stato animato da una filosofia di promozione della ricerca traslazionale e clinica nel settore delle nuove terapie cellulari e è scaturito dalla ventennale esperienza e dalle prospettive di ricerca, nel settore dell'immunoterapia dei tumori, del gruppo coordinato dal direttore del Dipartimento EOMM. Il gruppo ha, infatti, contribuito all'identificazione di nuovi adiuvanti di natura proteica o cellulare, individuando tecnologie e strategie terapeutiche oggetto di brevetti dell'ISS. In particolare, la lunga esperienza di ricerca sull'interferone (IFN) ha portato allo sviluppo di un originale protocollo di generazione di cellule dendritiche denominate IFN-DC. In esperimenti pre-clinici è stato dimostrato che le IFN-DC sono particolarmente potenti nell'avviare la risposta immunitaria specifica grazie alla loro particolare abilità nel catturare gli antigeni e nel processarli in modo da renderli visibili al sistema immunitario. È stato quindi ideato un protocollo clinico basato sulla somministrazione intratumorale delle IFN-DC in pazienti precedentemente trattati con chemioterapici. La morte delle cellule tumorali, indotta dal chemioterapico, è assimilabile all'apoptosi e è spesso accompagnata da una serie di cambiamenti nella membrana cellulare e dal rilascio di molecole solubili capaci di attivare le cellule dendritiche e il sistema immunitario. Le IFN-DC inoculate *in situ* acquisiscono il materiale derivato dalla morte cellulare, tra cui i corpi apoptotici e i complessi molecolari tumore-derivati, risultando così in grado di presentare peptidi antigenici nel contesto delle molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) e mediare l'attivazione della risposta cellulare T, stimolando la generazione di cellule CD8 tumore-specifiche.

Resoconto attività 2015

La *cell factory*, nel corso del 2015, ha proseguito l'attività di produzione e controllo dei farmaci cellulari utilizzati nelle sperimentazioni cliniche:

Rapporti ISTISAN 16/17

- “IFN-Dendritic cell-based immunotherapy in association with chemotherapy in advanced cancer patients: a phase I clinical study”, condotta in collaborazione con la Azienda Ospedaliera Sant’Andrea di Roma.
- “Phase I protocol of adoptive immunotherapy with enriched and expanded autologous natural killer (NK) cells for patients with Ph+ acute lymphoblastic leukemia (ALL) in complete hematologic remission (CHR) but with persistent/recurrent minimal residual disease (MRD) ≥ 60 years or not eligible for other post-CHR treatment modalities”, condotta in collaborazione l’Università “Sapienza” di Roma.

Dei pazienti affetti da linfoma indolente, arruolati nella sperimentazione clinica basata sull’impiego di IFN-DC, che hanno concluso il trattamento e sono ora in corso di follow-up, due hanno mostrato una completa remissione della malattia risultando completamente negativi alla PET. Dai pazienti trattati sono stati, inoltre, raccolti campioni di cellule e di siero, dal sangue periferico, per la verifica della capacità di stimolazione della risposta immunitaria della strategia di vaccinazione terapeutica utilizzata nella sperimentazione.

Attività programmata 2016

I trial clinici citati proseguiranno nel 2016 fino al raggiungimento del numero di pazienti previsto, rispettivamente di 20 e 8 pazienti.

Proseguirà anche la raccolta dei campioni per il monitoraggio immunologico dei pazienti trattati con IFN-DC intratumore. Lo studio verrà svolto in collaborazione con un gruppo del Centro Oncologico di Aviano.

La *cell factory* sarà, inoltre, impegnata nello sviluppo di nuovi metodi di produzione di cellule per terapie cellulari in campo oncologico, basate sempre su IFN-DC, per il trattamento di pazienti affetti da carcinoma della cervice uterina e da melanoma. Le IFN-DC verranno utilizzate sia come vaccino terapeutico sia per l’espansione *ex vivo* di linfociti, antitumore specifici, da utilizzare in strategie di immunoterapia adottiva.

È prevista anche la convalida di un diverso metodo di produzione, sviluppato dall’Università di Tor Vergata, di cellule NK attivate *ex vivo* per il trattamento di pazienti affetti da leucemia mieloide acuta.

Verrà, inoltre, avviata la procedura di convalida del metodo di produzione di cellule mesenchimali che verranno utilizzate, in associazione a acido ialuronico, per la ricostituzione delle corde vocali. Questo studio, attualmente in fase preliminare, verrà avviato in collaborazione con la chirurgia plastica e la clinica otorinolaringoiatrica del Policlinico di Roma.

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

Il nodo italiano dell’infrastruttura di ricerca europea *European Clinical Research Infrastructures Network* (ECRIN) è rappresentato dall’ISS su mandato del Ministero della Salute con il compito di costituire la rete di istituzioni italiane d’eccellenza nel campo della ricerca clinica e rappresenta l’unità nazionale del network europeo.

Rapporti ISTISAN 16/17

ECRIN intende operare come un sistema di facilitazione della ricerca clinica europea indipendente, che sia in grado di coprire ogni area della ricerca medica (dall'oncologia alle malattie cardio-vascolari, alla neurologia, alle malattie infettive) e di assicurare qualità e competenza essenziali alla realizzazione di studi clinici ampi, favorendo la cooperazione internazionale e il progresso delle conoscenze scientifiche.

Il supporto che ECRIN intende fornire è rivolto a sostenere l'intero studio clinico, dalla fase iniziale di progettazione, attraverso informazioni e consulenze (su metodo e disegno dello studio) alla fase di attuazione allo svolgimento di un trial clinico si articola in un set di informazioni e consulenze, forniti in fase di progettazione dello studio, e in servizi dedicati, durante la fase vera e propria di sperimentazione (e che comprendono la sottomissione alle autorità competenti e ai comitati etici, il monitoraggio dello studio, il reporting degli eventi avversi, *data management*, ecc.).

Il supporto fornito da ECRIN è rivolto a studi multinazionali e, quindi, è particolarmente importante la partecipazione dei Paesi europei.

ECRIN si è articolato in un progetto europeo FP7, *ECRIN-Preparatory Phase* (ECRIN-PPI), in cui erano rappresentati 14 Paesi (Austria, Belgio, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Ungheria, Irlanda, Italia, Polonia, Spagna, Svezia, Svizzera e Gran Bretagna) e in un secondo progetto FP7, conclusosi a dicembre 2015, *ECRIN-Integrating Activity*, in cui i Paesi coinvolti erano diventati 23. I Paesi partecipano principalmente con reti nazionali di centri clinici o con istituzioni direttamente o indirettamente coinvolte nella sperimentazione clinica. Tutte le istituzioni o reti nazionali sono connessi al coordinamento europeo (che ha sede in Francia presso l'INSERM) attraverso gli *European Correspondent*, figure chiave nella trasmissione delle informazioni e nella organizzazione delle attività dei partner nazionali. Le reti nazionali sono costituite da Centri di Ricerca Clinica (*Clinical Research Centres, CRC*) e Unità di Sperimentazione Clinica (*Clinical Trial Units, CTU*), universitari e ospedalieri, organizzati in network e coordinati da istituzioni sanitarie pubbliche.

A novembre 2013, l'infrastruttura ha acquisito lo status di consorzio europeo di ricerca *European Research Infrastructures Consortium, ERIC*, e ai 5 Paesi fondatori del consorzio ECRIN-ERIC (Italia, Germania, Portogallo, Spagna, e Francia) nel 2015 si sono uniti Ungheria (*Member*), Repubblica Ceca e Turchia (*Observer*).

La partecipazione italiana a ECRIN ha l'obiettivo di promuovere la ricerca clinica nazionale no-profit, favorendo la partecipazione a studi internazionali. La presenza di un valido sistema di facilitazione della ricerca clinica è, infatti, fondamentale per consentire la conduzione di studi clinici no-profit, altrimenti ridotti in numero e qualità dalle numerose difficoltà operative quali l'eterogeneità dei sistemi sanitari e amministrativi nei diversi stati o ancora la scarsità di fondi disponibili per la ricerca indipendente. La possibilità di supportare studi clinici di grande rilievo scientifico implica ricadute positive per il progresso del nostro Paese, per l'assistenza sanitaria (in virtù del miglioramento delle conoscenze scientifiche), e per le imprese, soprattutto quelle di piccole e medie dimensioni che, coinvolte in attività produttive in ambito sanitario, potrebbero avviare nuovi studi.

Resoconto attività 2015

Le attività del 2015 si sono svolte in diversi ambiti che riguardano la partecipazione italiana al consorzio europeo, il coinvolgimento nel progetto FP7 *ECRIN-Integrating Activity* e la realizzazione della rete italiana di *Clinical Research Center* e *Clinical Trail Unit* prevista dalla partecipazione ad ECRIN-ERIC.

Sul versante europeo, l'Italia è attiva nell'ambito degli organi di governance del consorzio europeo previsti dallo statuto: l'*Assembly of Member*, composta dai rappresentanti governativi, e

Rapporti ISTISAN 16/17

il *Network Committee*, con i rappresentanti scientifici dei Paesi Membri. Entrambi i rappresentanti per l'Italia sono dell'ISS. Tali organi hanno elaborato nel corso di teleconferenze e *face-to-face meeting*, documenti, relativi alle attività a livello europeo: il *Framework Agreement*, le *Internal Rules of Procedures* e il *Workplan and budget 2016*.

Il progetto FP7 ECRIN-*Integrating Activity* ha proseguito le sue attività tra le quali il supporto alla realizzazione dei tre studi clinici multinazionali selezionati tra le proposte presentate in occasione della call del WP7 e relativi all'area delle malattie rare.

Per quanto riguarda la rete italiana dell'infrastruttura di ricerca europea, ItaCRIN, è stato aggiornato il sito web (www.iss.it/itacrin/) con le attività europee e nazionali. Per individuare le strutture (CRC e CTU) idonee ad entrare a far parte della rete nazionale si è proceduto con ricerche su web, per contattarle e invitarle a compilare il questionario online predisposto dall'infrastruttura europea per la costituzione delle reti nazionali. È proseguita l'attività di site-visit volte ad approfondire la conoscenza delle competenze e dei servizi disponibili presso le strutture italiane (CIRM, IRFMN, ANMCO, ASL1 Massa) insieme a incontri in sede con alcune delle CTU contattate (YGHEA, CORESEARCH). Il 16 novembre 2015 si è tenuta una teleconferenza (TC) che ha coinvolto le strutture identificate fino a quel momento: durante la TC sono state illustrate le attività svolte, gli obiettivi raggiunti e i prossimi step che l'ISS, nel ruolo di istituzione coordinatrice, intende perseguire.

Attività programmata 2016

Per il consorzio ECRIN-ERIC, le attività di gestione e governance del consorzio si svolgeranno prevalentemente attraverso *face to face meeting* e teleconferenze mensili dell'*Assembly of Members* (rappresentanti governativi dei Paesi membri e organo di governance del consorzio europeo) e del *Network Committee* (rappresentanti scientifici dei Paesi membri) con l'elaborazione e la discussione dei documenti necessari (regolamento, accordi internazionali, contratti), reclutamento dello staff internazionale, working group dedicati a argomenti specifici.

Per la strutturazione della rete italiana, si proseguirà con la identificazione di nuovi CRC e CTU rispondenti ai requisiti previsti, con le site visit degli stessi e con la diffusione del questionario online. Si proseguirà con la consegna del *Self Assessment Sheet* (SAS) presso le strutture idonee a far parte della rete e le informazioni, raccolte attraverso questionario e SAS, verranno inserite in un database di strutture e servizi per la sperimentazione clinica che sarà gestito dall'ISS. Inoltre si procederà con la attuazione degli accordi di collaborazione per le attività richieste dalla partecipazione a ECRIN-ERIC con particolare attenzione alla loro applicazione nei progetti europei Horizon 2020. Proseguirà, quindi, il coinvolgimento dello *European Correspondent* e della rete italiana nella presentazione di progetti su trial clinici che chiedono il supporto di ECRIN-ERIC.

Autorizzazione alla sperimentazione clinica di Fase I

Il ruolo dell'ISS nell'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche di Fase I

La sperimentazione clinica di Fase I rappresenta tipicamente il passaggio dalla sperimentazione preclinica (*in vitro*/o sull'animale) alla prima somministrazione di un farmaco nell'uomo. Tale passaggio, quindi, costituisce un momento particolarmente critico nello sviluppo di un nuovo farmaco.

Rapporti ISTISAN 16/17

Per poter giudicare se un nuovo farmaco possa essere utilizzato nell'uomo, è necessario esaminare i risultati degli studi preclinici e i dati relativi alla qualità farmaceutica del prodotto. La valutazione di questi risultati, ai fini della definizione degli effetti tossici e farmacodinamici sull'uomo, è un'attività di "eccellenza" in campo regolatorio, per la quale è necessario coinvolgere esperti con elevata competenza in particolari settori (qualità, farmacologia e tossicologia previsionale) e consolidata esperienza nella valutazione dei farmaci.

Così la normativa italiana, sin dal 1973 (Legge 519/1973), ha previsto la formulazione di un parere dell'ISS prima di avviare la sperimentazione clinica di Fase I in Italia. Tale attribuzione all'Istituto è stata reiterata dapprima nel DPR 754/1994 e, successivamente, nel DPR 70/2001, che all'art. 2, comma 3, lettera c), afferma che l'ISS: "provvede all'accertamento della composizione e innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo".

Nell'ambito del DPR 439/2001 è stata istituita la Commissione per l'ammissibilità alla Sperimentazione Clinica di Fase I (art. 7), la quale ha iniziato i suoi lavori nel marzo 2002 e, con il contributo fondamentale degli esperti dell'Istituto e di una segreteria tecnico scientifica e amministrativa dedicate, ha operato nel rispetto delle indicazioni della normativa stessa, dei principi di indipendenza, trasparenza e di rigore scientifico nella valutazione delle singole proposte, elementi che hanno da sempre caratterizzato gli interventi dell'Istituto. Infine, i Decreti L.vi 211/2003 e 200/2007 hanno indicato l'ISS come l'Autorità Competente per l'autorizzazione di tutte le sperimentazioni cliniche di Fase I da condursi sul territorio nazionale. A partire dal 2012, l'assetto normativo relativo alla sperimentazione clinica è radicalmente cambiato. Con la Legge n. 189 dell'8 novembre 2012, si stabilisce che "le competenze in materia di sperimentazione clinica dei medicinali attribuiscono dal decreto legislativo 24 giugno 2003, n.211, all'ISS sono trasferite all'AIFA". Di fatto, tuttavia, il ruolo tecnico-scientifico dell'ISS nella valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione di Fase I è rimasto invariato. L'AIFA sancisce, demandando all'ISS la valutazione della documentazione presentata a supporto delle richieste di ammissibilità di una sperimentazione clinica di Fase I, le modalità di gestione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali a seguito del trasferimento della funzione di Autorità Competente, in modalità provvisoria con la Determina AIFA n. 1/2013 del 7 gennaio 2013 e definitivamente con il Decreto del Ministero della Salute 27 aprile 2015 in cui vengono indicate le "Modalità di esercizio delle funzioni in materia di sperimentazioni cliniche dei medicinali trasferite dall'ISS all'Agenzia Italiana del Farmaco". Il Decreto Ministeriale specifica altresì, l'applicazione a tutte le sperimentazioni di Fase I, I-II e I-III, indipendentemente da quale sia la fase di sperimentazione che sarà svolta in Italia e lascia in vigore le procedure valutative già in essere presso l'Istituto che continua a fornire il parere tecnico scientifico all'Autorità Competente grazie al lavoro della Commissione supportata dalle valutazioni degli esperti ISS e dalle segreterie tecnico scientifiche e amministrative dedicate.

Importanza della sperimentazione di Fase I

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

Nel settore dello sviluppo farmaceutico, tuttavia, l'Italia occupa una posizione piuttosto marginale rispetto all'Europa e a molte altre nazioni del mondo; in particolare il nostro Paese ha mostrato storicamente una certa carenza nella capacità di ricerca clinica *early phase*.

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

In particolare, oltre a promuovere il confronto con tutte le parti interessate (IRCCS, Industria, Accademia), l'ISS ha adottato numerose misure di carattere più prettamente pratico quali potenziamento della segreteria tecnico-scientifica e amministrativa, riorganizzazione del

Rapporti ISTISAN 16/17

processo di valutazione, aggiornamento della lista degli esperti, introduzione di procedure di autorizzazione telematica.

Se da un lato la sperimentazione clinica di Fase I (intesa sul volontario sano) ha un impatto marginale sul territorio nazionale, dall'altro canto, è riconosciuta l'eccellenza dei centri clinici italiani per la conduzione di sperimentazioni cliniche in contesti oncologici o di malattie rare e neurodegenerative. Pertanto, l'Istituto attraverso la Commissione, presieduta dal Presidente dell'ISS, è principalmente chiamato a valutare l'ammissibilità di protocolli clinici di Fase I sempre più complessi, integrati con fasi successive e in linea con le tendenze internazionali che prevedono, in particolare nel contesto oncologico, l'applicazione di protocolli adattativi di Fase I, I-II e I-III.

L'ISS è da sempre impegnato ad incrementare la capacità valutativa dei propri esperti, essendo questo aspetto una parte integrante della propria *mission*, e l'applicazione di questo impegno è andata anche aumentando nel tempo ai fini della promozione della sperimentazione di Fase I. Per tale ragione le due segreterie dedicate, una tecnico scientifica e una amministrativa, hanno instaurato un'efficiente collaborazione operativa con l'Ufficio Sperimentazioni Cliniche di AIFA, per fare sì che il trasferimento di competenze non determinasse ritardi e/o inefficienze in un processo ormai rodato e ben funzionante.

Un ulteriore sforzo nel contribuire e rafforzare il ruolo valutativo dell'ISS per le richieste di ammissibilità alle sperimentazioni cliniche di Fase I, consiste nella più recente partecipazione alla valutazione delle procedure VHP (*Voluntary Harmonisation Procedure for the assessment of multinational Clinical Trial Applications*), richieste di autorizzazione alla sperimentazione clinica su base volontaria istituite presso l'*EU Heads of Medicines Agencies* (HMA). La partecipazione a tali procedure è considerata un esercizio propedeutico per l'avvio delle autorizzazioni alle sperimentazioni cliniche in Europa, su base centralizzata, secondo quanto previsto dal Regolamento (UE) 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, che diventerà definitivamente applicativo a partire dal 2018.

Resoconto attività 2015

La Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di Fase I, entrata in carica con DM 5/12/2014 si è riunita nel corso dell'anno 2015 in 11 riunioni (una al mese con l'esclusione di agosto).

Complessivamente nell'arco dell'anno sono state ricevute 86 domande di autorizzazione e 243 richieste di emendamenti sostanziali a protocolli già autorizzati. Il tempo medio effettivo di valutazione delle domande si è mantenuto ai livelli dell'anno passato (circa 35 giorni). In considerazione dei tempi di istruttoria previsti dalla normativa (30, 60 o 90 giorni a seconda della tipologia dei prodotti e/o delle indicazioni terapeutiche proposte), si può affermare che gli attuali tempi di valutazione sono del tutto adeguati. Il programma di audizioni pre-submission ha continuato a richiamare un notevole interesse fra i ricercatori delle istituzioni pubbliche e private. Nel 2015 sono state condotte 5 audizioni.

Il carico di lavoro ha impegnato notevolmente la segreteria tecnico-scientifica, che nel corso del 2015 si è avvalsa del supporto di cinque unità di personale (un dirigente di ricerca, un dirigente tecnologo, due primi ricercatori e un ricercatore), mentre la segreteria amministrativa si è avvalsa del lavoro, di 3 unità di personale. Con il DM di nomina della nuova Commissione un membro della segreteria tecnico scientifica è stato nominato segretario in sostituzione del segretario precedente, che è attualmente uno dei membri ISS della Commissione stessa).

Rapporti ISTISAN 16/17

Attività programmata 2016

La segreteria tecnico-scientifica continuerà, insieme alla Commissione e all'Autorità Competente, a mettere in atto ogni possibile iniziativa, di cui sono elencati sotto alcuni esempi, con il fine ultimo di rendere sempre più efficiente l'attività istruttoria senza comprometterne l'elevato livello scientifico attualmente raggiunto:

- mantenere il tempo medio effettivo di valutazione delle domande almeno ai livelli dell'anno passato (circa 35 giorni);
- potenziare l'efficienza del processo valutativo a supporto della sperimentazione clinica precoce nel nostro Paese, anche attraverso la messa in atto di attività formative.

È previsto un incontro formativo per il marzo 2016 per:

- individuazione di opportuni incentivi volti a stimolare l'interesse dei ricercatori e dell'industria in merito a questa attività (migliorare la comunicazione);
- facilitare i proponenti nella presentazione delle domande (in collaborazione con il gestore ISS rendere il sito web dedicato di più facile consultazione e migliorarne l'interattività);
- incentivare il programma di audizioni "pre-submission".

Banche dati Sostanze e Archivio preparati pericolosi

Presso il Centro nazionale Sostanze Chimiche (CSC) viene svolta un'intensa attività nel campo delle sostanze, delle miscele, degli articoli e dei preparati pericolosi. Nell'ambito di tali attività sono stati creati e vengono regolarmente aggiornati, sulla base delle disposizioni vigenti e delle informazioni tecnico-scientifiche disponibili, archivi informatizzati riguardanti aspetti specifici seguiti dal Centro che possono essere resi accessibili a utenti selezionati, come i Centri Antiveneni nazionali per l'Archivio Preparati, alle autorità delle Regioni e PA competenti o a tutti i cittadini, quale contributo ad una migliore conoscenza sulle sostanze utilizzate nella produzione di miscele e articoli o sostanze presenti in ambiente professionale e/o domestico, in un'ottica di sempre maggiore trasparenza sulle informazioni disponibili e non confidenziali.

Il CSC gestisce e aggiorna: 1) Inventario Nazionale Sostanze Chimiche; 2) Archivio Preparati Pericolosi; 3) Banche Dati delle Sostanze Chimiche; 4) Banca dati dei Cancerogeni; 5) Banca dati dei Sensibilizzanti; 6) Banca dati Bonifiche; 7) Banca dati dei Modelli di Schede di Dati di Sicurezza; 8) sistema informatico "Conversione GHS". Inoltre, il CSC gestisce con l'ECHA la piattaforma per le applicazioni online REACH-IT, R4BP, RIPE.

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

Archivio Preparati Pericolosi (APP) - L'ISS è l'organismo incaricato di ricevere le informazioni relative ai preparati immessi sul mercato e considerati pericolosi per i loro effetti sulla salute o in base ai loro effetti a livello fisico e chimico, compresa la composizione chimica, disciplinati dal DL.vo 65/2003. Il responsabile dell'immissione in commercio deve trasmettere all'ISS le informazioni relative ai preparati pericolosi immessi sul mercato, compresa la composizione chimica, da utilizzare esclusivamente a scopi sanitari in vista di misure preventive o curative e da adottare, in particolare, in caso di emergenza. L'APP rappresenta un punto di

Rapporti ISTISAN 16/17

riferimento di primaria importanza nel quadro della prevenzione e della protezione dei consumatori e dei lavoratori esposti accidentalmente o professionalmente a prodotti chimici. L'accesso immediato alla composizione chimica dei preparati pericolosi presenti sul mercato nazionale consente, soprattutto, tempi di intervento molto più rapidi in caso di intossicazione accidentale, ma rende anche più efficaci gli interventi in materia di prevenzione. Inoltre, secondo quanto disposto all'art. 3 comma 1 del DPR 21/2009, concernente l'esecuzione delle disposizioni di cui al Regolamento (CE) 648/2004 del 31 marzo 2004 relativo ai detersivi, all'APP confluiscono le schede tecniche dei detersivi aventi l'elenco degli ingredienti di cui all'art. 9 paragrafo 3 del Regolamento (CE) 648/2004 secondo le specifiche dell'allegato VII parte C, modificato dal Regolamento (CE) 1907/2006 del 20 giugno 2006 (REACH). La registrazione all'APP è riservata alle imprese che devono comunicare le informazioni in conformità al DL.vo 65/2003 e al Regolamento CLP. Una volta avvenuta la registrazione, previa autorizzazione, le aziende possono effettuare le loro notifiche utilizzando il sito web ISS, tramite la funzione di editing, o in alternativa viene consentito alle aziende che dispongono di propri archivi informatizzati, di trasferire i dati richiesti in un formato compatibile con il data base di gestione dell'archivio.

Banca Dati Sostanze Chimiche (BDSP) – La BDSP riporta la classificazione ed etichettatura armonizzate ufficialmente dall'Unione Europea per circa 8000 sostanze, con i seguenti dettagli: nome, numeri CAS e CE, limiti di concentrazione specifici, riferimenti alla normativa europea e nazionale più aggiornata. Sono inoltre riportati i nomi e i numeri identificativi per le circa 101.000 sostanze cosiddette "esistenti" presenti sul mercato europeo. Sono evidenziate per le singole voci le restrizioni previste dall'Allegato XVII del Regolamento N.1907/2006 in materia di fabbricazione, immissione sul mercato e uso di talune sostanze, preparati e articoli pericolosi.

È disponibile inoltre un "Convertitore GHS (*Globally Harmonized System*)" che è stato attivato in collaborazione con l'Associazione Professionale of Chemical Industry (BG RCI) (www.bgrci.de), al fine di realizzare uno strumento di supporto alle aziende per una migliore gestione della transizione al nuovo sistema di classificazione e etichettatura previsto dal Regolamento CLP. Tale convertitore consente di stabilire una "nuova" classificazione "GHS-conforme" basata sulla precedente classificazione conforme alla precedenti direttive 67/548/CE99/45/CE. La banca dati condivide i suoi dati mantenendo aggiornate le informazioni presenti nelle banche dati: Archivio preparati pericolosi, Modelli di schede dati di sicurezza di sostanze chimiche, Banca Dati Cancerogeni, Banca Dati Sensibilizzanti

Banca Dati Cancerogeni (BDC) - Il DL.vo 81/2008 stabilisce le norme per la protezione dei lavoratori da agenti cancerogeni e mutageni. La norma fa riferimento non solo alle sostanze classificate cancerogene dall'UE, ma anche a quelle che pur non avendo una classificazione armonizzata rispondono ai criteri di classificazione. Tale disposizione responsabilizza enormemente il datore di lavoro, affidandogli il compito di individuare se all'interno della propria azienda si realizzino le condizioni per l'applicazione del Titolo IX del DL.vo 81/2008. La BDC è predisposta e aggiornata dal CNS, con il supporto del Servizio informatico, documentazione, biblioteca e attività editoriali e di esperti interni ed esterni all'ISS. La BDC non classifica i cancerogeni ma presenta, in forma sintetica e integrata, le classificazioni e valutazioni di cancerogenicità ufficiali formulate da Organismi competenti a livello internazionale e nazionale quali l'UE, l'IARC, la *US Environmental Protection Agency* (US EPA) e il *National Toxicology Program* (NTP).

La BDC è una banca dati relazionale ed è inoltre una banca fattuale, satellite dell'INSC dal quale deriva e si alimenta. I dati contenuti nella BDC sono utilizzabili immediatamente e presentati in forma sintetica. Le informazioni la tracciabilità e l'accesso alla fonte originale.

Banca Dati Sensibilizzanti (BDS) - Realizzata e gestita in collaborazione con il Centro per la ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici e con il Servizio informatico,

Rapporti ISTISAN 16/17

documentazione, biblioteca e attività editoriali e con esperti ISS, di libero accesso sul sito dell'ISS, contiene informazioni su sostanze sensibilizzanti o potenzialmente tali. La BDS non propone classificazioni ma presenta in forma sintetica informazioni non riservate relative a questo endpoint. La BDS include sostanze classificate come sensibilizzanti dall'Unione Europea nell'ambito del Regolamento CLP, sostanze classificate come tali da enti competenti in materia di valutazione del rischio per l'ambiente di lavoro (es. *Association Advancing Occupational and Environmental Health*, ACGIH; e la *Deutsche Forschungsgemeinschaft*, DFG) o anche in generale sostanze esaminate da istituzioni internazionali sia governative (US NTP) che di settore (*Ecological and Toxicological Association of Dyes and Organic Pigments Manufacturers*, ETAD; *Holding Energia Risorse Ambiente*, HERA).

Banca Dati Bonifiche (BDB) - La BDB predisposta, aggiornata e gestita dal CSC e dal Reparto Suolo del Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria con il supporto del Settore informatico dell'ISS, fornisce informazioni non riservate, validate, aggiornate e complete su sostanze di interesse nelle procedure di bonifica di siti contaminati. Le sostanze prese in considerazione sono sia sostanze presenti nella normativa (DL.vo 152/2006) sia sostanze per le quali non è definita una concentrazione limite nel DL.vo 152/2006 ma che sono state rilevate in siti di bonifica e per le quali è stato chiesto all'ISS di proporre una concentrazione di riferimento.

Banca Dati di Modelli di Schede Dati di Sicurezza di sostanza chimiche (BD SDS) - È predisposta, gestita, aggiornata e distribuita dal CSC con il supporto del Servizio informatico, documentazione, biblioteca e attività editoriali e con finanziamento del Ministero della Salute-Direzione generale della Prevenzione. Questa banca dati fattuale contiene modelli di SDS di sostanze predisposte in accordo con l'Allegato II del Regolamento (CE) 1907/2006 (aggiornato dal Regolamento (UE) 453/2010). I modelli di SDS sono destinati ai redattori di SDS e ai responsabili delle attività di controllo e vengono forniti in formato odt (formato modificabile dall'utente che può modificare e integrare la SDS modello personalizzandola in relazione alla propria realtà aziendale).

Resoconto attività 2015

Archivio Preparati Pericolosi - Nel 2015 la registrazione delle aziende responsabili dell'immissione in commercio dei preparati pericolosi e dei detergenti all'APP ha coinvolto n. 4.269 imprese consentendo al CSC di fornire il supporto tecnico scientifico ai 9 CAV con un totale di 66 utenti accreditati, alle Regioni e all'Autorità competente (Ministero della Salute). Sono state validate 644 nuove imprese e fornite 821 risposte a quesiti provenienti sia da imprese che dalle Autorità regionali e centrali. Notevole l'impegno per l'assistenza telefonica alle imprese e per dare supporto alle ASL, NAS, Ispettori Regionali, Ministero della Salute per un totale di 15 consulenze. Dal mese di maggio 2015 l'APP è stato implementato per garantire ai registranti l'applicazione dei nuovi criteri di classificazione per le miscele pericolose in vigore dal 1° giugno 2015, in base al Regolamento (CE) 1272/2008 (CLP). L'implementazione dell'APP ha comportato la modifica delle regole inerenti il caricamento massivo dei dati, così come l'inserimento di alcuni campi obbligatori non previsti in precedenza. In merito all'attività a livello europeo finalizzata all'armonizzazione del funzionamento degli Archivi degli Stati membri, che dovrebbero collaborare con la Commissione Europea, il Centro ha partecipato ai Tavoli di lavoro relativi al "Feasibility study on interlinked databases, format and basic application to facilitate exchange of information between Poison Centres" e al Workshop, tenutosi a Bruxelles presso la Commissione Europea.

Diversi gli eventi informativi/formativi ai quali i referenti dell'APP hanno partecipato per garantire l'informazione sui criteri per la nuova classificazione di pericolo ed etichettatura e sui

Rapporti ISTISAN 16/17

nuovi orientamenti europei in materia di Archivi preparati e criticità nella redazione delle schede di sicurezza (SDS). Il Centro ha inoltre supportato il Ministero della Salute per la revisione della normativa in materia di funzionamento dell'Archivio preparati e dei criteri per garantire l'informazione ai Centri Antiveneni e la collaborazione fra i CAV e le Autorità centrali e regionali e l'ISS.

Banca Dati Inventario Nazionale Sostanza Chimiche - Nel 2015 sono proseguite le attività di gestione e aggiornamento dell'INSC in relazione alla pubblicazioni e/o aggiornamento di nuovi rapporti da parte di enti quali IARC, *Institut national de la recherche scientifique*, NTP, USEPA, OECD. Questa attività ha comportato l'inserimento nell'INSC di circa 50 nuove sostanze e l'aggiornamento di circa 100 sostanze già presenti.

Banca Dati Sostanze Chimiche - Nel corso dell'anno 2015 è stata aggiornata la classificazione e l'etichettatura delle sostanze sulla base degli adeguamenti al progresso tecnico pubblicati dall'Unione Europea, ad oggi la banca dati è aggiornata al 6° adeguamento.

Banca Dati Cancerogeni - Nel 2015 la BDC è stata aggiornata in considerazione della pubblicazione di nuovi adeguamenti dell'Allegato VI del Regolamento (CE) 1272/2008 (Regolamento (UE) 2015/1221 e Regolamento (UE) 2015/491), di nuove Monografie IARC (5 nuove monografie pubblicate nel periodo 2014-2015), del *XIII Report on Carcinogens* (rilasciato alla fine del 2014 che contiene 243 profili di agenti chimici) e di nuove valutazioni emesse dall'US EPA.

Banca Dati Sensibilizzanti - Nel 2015 la BDS è stata aggiornata in considerazione della pubblicazione di nuovi adeguamenti dell'Allegato VI del Regolamento (CE) 1272/2008; della pubblicazione degli aggiornamenti dell'US ACGIH che ha rinominato per ciascun agente valutato la notazione generica SEN [sensibilizzante] al fine di chiarire se il tipo di sensibilizzazione fosse cutanea [DSEN] o respiratoria [RSEN] e della pubblicazione degli aggiornamenti della DFG tedesca che ha introdotto nell'elenco dei MAK (*Maximale Arbeitsplatzkonzentration*, concentrazione massima ammissibile), nuovi sensibilizzanti dermali e/o respiratori.

Banca Dati Bonifiche - Nel 2015 è proseguito il mantenimento della BDB.

Banca dati di Modelli di Schede di sicurezza di sostanze - Nel 2015 sono state inserite nella BD_SDS 80 nuove sostanze e, in considerazione della pubblicazione di nuove disposizioni comunitarie che aggiornano sia il Regolamento (CE) 1907/2006 che il Regolamento (CE) 1272/2008 e dell'aggiornamento da parte di ECHA della lista delle sostanze SVHC, sono state aggiornate le 250 SDS già presenti nella.

Piattaforma con l'ECHA per le applicazioni online REACH-IT, R4BP, RIPE. Nel corso del 2015 è entrato in uso il nuovo portale per lo scambio della documentazione "Secure CIRCABC", l'adeguamento del R4BP-Registro per i biocidi, l'ampliamento delle funzionalità di ePIC (portale per la gestione dell'import-export). Gli amministratori hanno informato, gestiti e supportato gli utenti delle diverse amministrazioni, ISS, Ministero della Salute, Ministero dello Sviluppo Economico, Ministero dell'Ambiente e ISPRA.

Nel corso del 2015 è stato effettuato un "Security Audit" al Security Officer per la sede del Ministero della Salute e inviato all'ECHA. L'amministratore ha supportato il gruppo di utenti delle amministrazioni che utilizzano la piattaforma R4BP nella formazione e gestione per i cambiamenti intervenuti sul software da parte dell'ECHA per migliorarne le funzionalità e il notevole aumento delle richieste delle aziende.

Gli Amministratori RIPE hanno partecipato all'incontro formativo presso l'ECHA, hanno organizzato due eventi nazionali per l'aggiornamento degli ispettori regionali alla luce dell'ampliamento delle informazioni e delle funzioni disponibili nel portale riservato all'attività ispettiva. Durante tutto l'anno è stata svolta l'attività di supporto ai 170 utenti per garantire il costante accesso alla piattaforma.

Rapporti ISTISAN 16/17

Attività programmata 2016

Banche dati, Archivio preparati pericolosi e sistemi informatici europei e nazionali

Proseguirà l'attività di gestione e aggiornamento delle banche dati e dell'APP. In tale ambito proseguirà l'attività di studio e pianificazione per rendere possibile l'inserimento delle notifiche dei preparati via sito web e consentire lo sviluppo di codici personalizzati per le società che posseggono database interni. Continuerà l'attività di monitoraggio sulla conformità dei dati.

Le Banche dati prodotte dal Centro saranno implementate e aggiornate in base alle più recenti conoscenze scientifiche e disposizioni legislative. Sulla base delle recenti valutazioni dell'ECHA sull'importanza della comunicazione lungo la catena di approvvigionamento mediante la Scheda Di Sicurezza (SDS) e sulle priorità di sensibilizzazione e cancerogenicità per le sostanze estremamente preoccupanti (SVHC) e tenendo presente il prosieguo e ampliamento delle collaborazioni in essere nell'ambito di progetti (es. Progetto SENTIERI), si intende proseguire l'attività per: 1) incrementare e aggiornare le Banche dati, anche in considerazione dell'apprezzamento e dei suggerimenti da parte del Forum ECHA per il lavoro svolto in Italia a supporto delle PMI e delle autorità di vigilanza; 2) ampliare in BDC e BDS il panorama delle valutazioni formulate da enti accreditati e 3) associare nella BDC per ogni sostanza gli organi bersaglio per i quali la IARC riporta un'associazione causale tra esposizione e insorgenza del cancro. Nel 2016 continuerà la valutazione della qualità e la validazione di ulteriori n. 80 schede di sicurezza per la banca dati di modelli di schede di sicurezza presenti sul sito del Ministero della Salute nell'ambito del progetto "Manutenzione e revisione della banca dati delle schede di sicurezza".

Proseguirà altresì l'attività di gestione degli strumenti informatici del REACH (REACH-IT e IUCLID), dei portali R4BP per i biocidi, ePIC per le sostanze pericolose e della piattaforma RIPE per supportare le Regioni e gli ispettori nella vigilanza. Le piattaforme sono in continua evoluzione, per la necessità di incrementare sia le funzionalità per le aziende sia di incrementare le informazioni per l'attività di vigilanza su territorio nazionale. Si darà inoltre seguito alla gestione della banca dati degli ingredienti dei prodotti del tabacco che raccoglie informazioni fruibili dal pubblico per essere informato di quali e della quantità di sostanze chimiche presenti nei prodotti e alle informazioni riservate alle autorità competenti.

Banca di campioni biologici

La ricerca epidemiologica delle malattie cronico-degenerative necessita di informazioni sui fattori di rischio ambientali e comportamentali relativi a un considerevole numero di soggetti da seguire nel tempo. La disponibilità di campioni biologici permette di analizzare biomarcatori di suscettibilità ed esposizione in tempi successivi all'esame delle coorti in studio, quando si sviluppa la malattia, producendo una definizione appropriata dei profili di rischio individuali e di comunità. La costituzione di reti di biobanche che raccolgono campioni e dati relativi a coorti prospettiche di popolazione rappresenta quindi un valore aggiunto sia per la individuazione della eventuale componente genetica di patologie multifattoriali (incluse le interazioni gene-ambiente) sia per il potenziale di conoscenza epidemiologica e eziopatogenetica necessaria per la pianificazione di programmi di prevenzione.

Negli anni ottanta gli studi di coorte sulle malattie cardiovascolari condotti nell'ambito del progetto Cuore avevano portato a collezionare campioni di siero di popolazione generale. Nel tempo le modalità di raccolta e di conservazione sono state modificate, adeguandosi a quelle del progetto europeo EPIC che all'inizio degli anni novanta ha creato le basi per procedure standardizzate di estrazione, stoccaggio e conservazione di campioni biologici. Altri gruppi di

Rapporti ISTISAN 16/17

ricerca del CNESPS hanno avviato importanti raccolte di materiale biologico proveniente da studi epidemiologici di popolazione. È stata quindi creata nel 2005 la biobanca di popolazione, infrastruttura di ricerca in salute pubblica del Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione della Salute (biobanca CNESPS) dell'ISS.

Afferiscono alla biobanca CNESPS i campioni biologici dei seguenti studi epidemiologici:

- il Progetto CUORE coordinato dal Reparto di Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari, con le cinque coorti MATISS, MONICA-Latina, FINE, Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare 1998-2002 e Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/*Health Examination Survey* 2008-2012, il cui obiettivo è quello di rispondere a quesiti eziologici nel campo delle malattie cronico-degenerative, in particolare cardio-cerebrovascolari, valutare la stima del rischio cardiovascolare della popolazione italiana, il ruolo predittivo di nuovi fattori di rischio e lo stato di salute della popolazione italiana; si tratta di campioni biologici appartenenti a 25.460 individui di età 20+ raccolti dal 1993 al 2012;
- il Progetto IPREA, coordinato dal Reparto Salute delle popolazioni, il cui obiettivo comune è quello di valutare i disturbi cognitivi nella popolazione italiana e l'associazione fra fattori di rischio, declino cognitivo e demenza, con campioni biologici appartenenti a 2.228 individui;
- il Registro Nazionale Gemelli, coordinato dal Reparto di Epidemiologia Genetica, il cui obiettivo è quello di stimare il ruolo che fattori ereditari e ambientali rivestono nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali o nell'espressione fenotipica di caratteri complessi, normali e/o patologici attraverso l'osservazione e lo studio di popolazioni gemellari, con campioni biologici appartenenti a 2.500 gemelli (DNA da saliva, N gemelli=2000; buffy coat, siero e plasma, N gemelli=500);
- il Progetto ESEN, coordinato dal Reparto di Malattie Infettive il cui obiettivo è quello di valutare l'immunità verso le malattie prevenibili da vaccino in un campione rappresentativo della popolazione italiana: si tratta di campioni di siero di 3.500 individui;
- il Progetto PICCOLI+, coordinato dal Reparto di Epidemiologia Genetica in cui obiettivo è costituire una coorte di 3.000 nuovi nati, con relativa raccolta di campioni biologici del neonato e della madre, da seguire prospettivamente fino all'età di 4 anni. Attualmente sono già stati raccolti campioni di siero, plasma, frammenti di cordone ombelicale, spot ematici su carta bibula di 3.385 piccoli e 3.385 madri; disponiamo di informazioni su esposizione in gravidanza, durante il periodo di follow-up; vengono monitorati outcome di salute pediatrica.

Attualmente la stazione criogenica è composta da 5 contenitori di azoto liquido, di cui 2 contengono campioni biologici immersi in azoto liquido (temperatura di -196°C) e 3 contengono campioni biologici in vapori di azoto liquido (temperatura di -132°C). I campioni biologici sono contenuti in paillettes, etichettate per il riconoscimento con un codice a barre e con un manicotto di colore diverso a seconda del tipo di campione biologico conservato (siero, plasma, buffy coat, emazie impacchettate); le paillettes sono raggruppate in 12 visotubi di differenti colori contenuti in bicchieri (*globelet*) stipati in canister. Sono disponibili 6 freezer a -80°C che contengono campioni di siero, plasma, buffy coat, emazie impacchettate, DNA estratto e campioni di urine delle 24. In 4 freezer a -30°C sono contenuti DNA estratto, e siero dei primi studi epidemiologici risalenti agli anni '80. I freezer a -80°C sono collegati con il sistema di erogazione dell'azoto liquido in modo che, in caso di interruzione della corrente elettrica, oltre all'attivazione del gruppo elettrogeno, sia disponibile una immissione di vapori di azoto liquido per il mantenimento della temperatura all'interno dei freezer. Il controllo della stazione criogenica viene quotidianamente effettuato dal personale del CNESPS.

Rapporti ISTISAN 16/17

La numerazione e la mappatura del materiale biologico è archiviata attraverso un software che permette di localizzare il materiale conservato all'interno della banca e di conoscere il tipo e la numerosità dei campioni a disposizione. I campioni biologici sono appaiati alla banca dati epidemiologici conservata al CNESPS (informazioni ed esami raccolti nella popolazione alla linea base e nel corso del follow-up).

La banca dei campioni biologici del CNESPS fa parte dello Hub Italiano delle biobanche di popolazione, progetto del Centro per il Controllo delle Malattie del Ministero della Salute; è inserita nel catalogo delle biobanche di popolazione P3G e fa parte del BBMRI-Biobanking and Biomolecular Resources Infrastructure e, come tale, dell'ERIC-banche biologiche. La biobanca del CNESPS fa parte del progetto europeo BBMRI-LP, catalogazione degli studi longitudinali comprensivi di banca biologica.

Il comitato scientifico è formato dai responsabili degli studi di popolazione che afferiscono alla banca: Simona Giampaoli, Lorenza Nisticò, Antonia Stazi, Emanuele Scafato, Cristina Rota, Chiara Donfrancesco, Luigi Palmieri. Per la parte etica è consulente Virgilia Toccaceli. La parte tecnico-organizzativa è curata da Cinzia Lo Noce e da Riccardo Scipione.

Resoconto attività 2015

Si è provveduto al mantenimento e alla manutenzione della banca biologica: nel mese di luglio sono andati in blocco i condizionatori dei locali della banca biologica, pertanto a causa delle alte temperature rilevate i freezer a -80°C sono stati spostati nei corridoi adiacenti. Due freezer a -80°C sono stati riparati nel mese di agosto e sono state ripulite le serpentine di tutti i freezer. Sempre nel mese di agosto è stata registrata una interruzione della corrente elettrica, che ha richiesto un intervento urgente da parte dell'Ufficio Tecnico. Incidente analogo si è verificato anche la prima settimana di ottobre.

Nel 2015 il progetto Piccoli+ ha arruolato 93 mamme con i rispettivi bambini e la banca biologica si è arricchita di ulteriori 3.600 campioni biologici.

Attualmente la banca biologica consta di circa 303.000 aliquote di campioni biologici appartenenti a 40.000 persone esaminate tra il 1993 e il 2015.

Progetti in corso con l'utilizzo della banca di campioni biologici:

- Connecting DNA repair and metabolic alterations of obesity in a search for predictive biomarkers. Ministero Salute – Bando Ricerca Finalizzata 2013 – RF2013-0235779.
- SPES - Service for detection of Pre-psychoses: from gene.environment interactions to phenomenology. Ministero della Salute – Bando Giovani Ricercatori 2010 – GR-2010-2316745.
- Velocità di crescita nel primo anno di vita e “wheezing” a 3 anni: “nature or nurture”. Fondazione Chiesi Onlus.
- HEALS: *Health and Environment-wide Associations based on Large population Surveys. 7th Framework Programme of the European Commission.*
- MORGAM- MOnica Risk, Genetics, Archiving and Monograph. Il progetto MORGAM è divenuto parte dei seguenti progetti: GenomEUtwin (*Network of Excellence for Genomics in Europe*, FP5), ENGAGE (*European Network in Genetic And Genomic Epidemiology*, FP7), CHANCES (*Consortium on Health and Ageing: Network of Cohorts in Europe and the United States*, FP7) and currently participates in BiomarcCaRE (*Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe*, FP7).

Rapporti ISTISAN 16/17

Attività programmata 2016

Si provvederà al mantenimento e alla manutenzione della banca biologica. Dati gli elevati costi di manutenzione della biobanca (fornitura di azoto liquido, mantenimento della linea di trasferimento sotto vuoto e a bassa temperatura, eccessivo consumo di azoto nel trasferimento) e gli adeguamenti con dispositivi di protezione individuale e collettivi (sistema antincendio, messa a terra dei contenitori, compreso quello di azoto esterno, verifica del trattamento aria nelle stanze dei serbatoi di azoto, aspiratori di degassaggio, gruppo elettrogeno, porte di accesso a vetri, cartellonistica adeguata, sensori per ossigeno, ecc.), verranno riorganizzate alcune funzioni di mantenimento e manutenzione in accordo con le altre biobanche dell'ISS.

È previsto per la fine del 2016 l'avvio di un nuovo progetto nell'ambito della ricerca finalizzata finanziata dal Ministero della Salute (RF2013-02357791) che prevede l'arruolamento in 12 mesi (quindi entro la fine del 2017) di 30 coppie di gemelli monozigoti discordanti per indice di massa corporea. Si prevede di prelevare materiale biologico da ciascuna di queste coppie (sangue, urine e feci), in due momenti dello studio, e di conservarne una parte nella banca biologica. Verosimilmente, per ogni coppia, saranno conservate in biobanca circa 20 aliquote di campioni biologici.

BBMRI.it e la partecipazione nazionale alla infrastruttura BBMRI-ERIC

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

Tuttavia, le potenzialità di conoscenza racchiuse nei milioni di campioni conservati sono ridotte dalla frammentazione delle collezioni, dall'eterogeneità delle procedure operative, dalla mancanza di un catalogo delle biorisorse, da procedure di adozione dei consensi informati e politiche di condivisione dei campioni molto eterogenee e da una qualità non sempre appropriata a raggiungere gli obiettivi della ricerca. La costituzione di infrastrutture pan-europee e di servizi per la ricerca, in aree prioritarie identificate dallo *European Strategy Forum for Research Infrastructure* (ESFRI), è uno degli strumenti con i quali l'Unione europea vuole rispondere alle esigenze in materia di innovazione, crescita e occupazione. Tra le infrastrutture di ricerca europee afferenti alle Scienze della Vita, BBMRI (*Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure*) ha lo scopo di creare una rete europea delle reti nazionali delle biobanche di patologia e di popolazione.

Stato dell'arte BBMRI-ERIC:

- 3 dicembre 2013: BBMRI acquisisce lo *status* legale ERIC (*European Research Infrastructure Consortium*);
- *Central Executive Management Office* l'*Headquarter* di BBMRI-ERIC: in Graz (Austria);
- Membri fondatori (dicembre 2013) di BBMRI-ERIC: Austria, Belgio, Repubblica Ceca, Estonia, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Italia, Lettonia, Malta, Norvegia, Olanda, Svezia.
- Obiettivo: La missione del consorzio europeo BBMRI-ERIC e delle reti nazionali delle biobanche, quali BBMRI.it, è quella di assicurare l'accesso regolato alle risorse

Rapporti ISTISAN 16/17

biologiche per garantire una ricerca di eccellenza, che permetta il miglioramento della prevenzione, diagnosi e cura delle malattie e quindi della salute umana. BBMRI-ERIC si propone di fornire tutti i servizi necessari per garantire una gestione appropriata delle biobanche sia da un punto di vista etico che tecnologico, promuovendo la cultura della qualità dei campioni biologici, dell'innovazione e della solidarietà umana per fini scientifici di ricerca, che è alla base della "cessione" del proprio campione biologico ai fini di ricerca scientifica;

- Nuovi Membri: Regno Unito (maggio 2015); Norvegia (gennaio 2016);
- Membri Osservatori: Norvegia, Polonia, Svizzera, Turchia, IARC/WHO (dicembre 2015);

Stato dell'arte sulla partecipazione nazionale a BBMRI:

- Fasi preparatorie della costituzione dell'ERIC. La partecipazione italiana alla costituenda BBMRI-ERIC è stata garantita dall'ISS, che ha rappresentato il Paese nelle fasi preparatorie del progetto di infrastruttura;
- Partecipazione Italiana a BBMRI-ERIC. Il Ministero della Salute e il MIUR, che hanno dato delega all'ISS a firmare e garantire la partecipazione nazionale e al pagamento della relativa fee annuale, sono gli stakeholder ministeriali della infrastruttura;
- Portale: www.bbmri.it;
- Obiettivi
 - coordinare le attività delle biobanche erisorse biomolecolari, promuovere l'efficienza e interoperabilità;
 - fornire servizi attraverso i Common Services;
 - favorire un migliore accesso per gli utenti del settore pubblico e privato;
 - contribuire all'infrastruttura di ricerca europea BBMRI - ERIC;
 - armonizzare le procedure operative standard (SOPs) delle biobanche;
 - implementare il sistema di gestione della qualità;
 - migliorare l'interoperabilità dei database di ricerca;
 - incoraggiare le collaborazioni pubblico/privato;
 - promuovere e facilitare le biobanche in un percorso di sostenibilità economica.

Al fine di svolgere al meglio le attività del nodo BBMRI.it, il Coordinatore del nodo ha inoltre istituito il Comitato di Redazione del portale e la Commissione Valutazione Biobanche.

L'Organigramma di BBMRI.it e tutti gli aggiornamenti sono disponibili sul portale dell'infrastruttura www.bbmri.it.

Il processo di integrazione delle biobanche italiane in una rete nazionale che dà accesso a campioni, dati e servizi complementari alle attività di *biobanking*, offre nuove opportunità alla comunità scientifica, poiché le biobanche di ricerca che operano in qualità sono ritenute partner strategici dalle piccole, medie e grandi imprese. L'operatività completa delle reti di BBMRI permetterà un accesso facilitato alle risorse biologiche, ai dati associati e alla fruizione dei servizi di alta qualità dell'infrastruttura.

Resoconto attività 2015

Molteplici e pluridisciplinari le attività di tipo scientifico, organizzativo, formazione, comunicazione e di contributo alla infrastruttura europea svolte da BBMRI.it. Nell'ambito delle *call* H2020 per le infrastrutture, BBMRI-ERIC è risultata coordinatore del progetto ADOPT, e BBMRI.it leader di WG.

Nel 2015 si è giunti ad una maggiore definizione della struttura della rete nazionale. BBMRI.it include biobanche cliniche, orientate prevalentemente a malattia e biobanche di

Rapporti ISTISAN 16/17

popolazione che includono *random cohorts* e genetici isolati. La rete nazionale delle biobanche di tessuti d'archivio, NIPAB (*Network of Italian Pathology Archive Biobanks*) fa parte del *network europe Impactsnetwork* ed è parte integrante di BBMRI.it.

Alla definizione dell'attuale assetto della rete delle biobanche italiane si è giunti mediante un lavoro svolto dalla commissione valutazione biobanche. Il percorso include 3 fasi e a fine 2015 le biobanche divenute membro effettivo di BBMRI.it e di conseguenza di BBMRI-ERIC sono 82 su 94 che hanno iniziato tale percorso.

Una prima fase di Censimento ha l'obiettivo di mappare le biobanche italiane e stratificarle in base al livello di qualità e di ricchezza in campioni e dati associati.

Segue la seconda fase di Valutazione che identifica le "vere" biobanche differenziandole dalle collezioni di campioni.

Terza fase è la firma del *Partner Charter* BBMRI-ERIC da parte di ciascuna Biobanca / Centro di Risorse Biologiche.

Nel 2015 l'Italia ha organizzato l'evento annuale più importante di BBMRI-ERIC: "HandsOn: Biobanks 2015 The exponential relevance of biobanking. clinical biobanks for personalized medicine": Università Milano-Bicocca, 29-31 luglio 2015. L'evento inaugurale si è svolto al Padiglione europeo di Expo 2015. Nell'occasione si è svolta la riunione annuale delle biobanche nazionali che è stata occasione di discussione costruttiva sulle prospettive offerte dalla partecipazione a BBMRI-ERIC.

A febbraio è iniziata l'operatività del *Common Service-Ethical, Legal and Social Issues* (CS-ELSI) di BBMRI-ERIC. Il CS-ELSI ha una struttura distribuita ed è costituito da 4 nodi principali, di cui uno ha sede all'Università Bicocca di Milano.

Nell'anno si sono svolte tutte le attività relative all'istituzione del *CS-Information Technology* (IT) di BBMRI-ERIC. Il processo ha incluso l'individuazione degli scopi, redazione della *call*, presentazione dei progetti, valutazione e messa a punto del piano di realizzazione. L'Italia ha partecipato con diverse competenze a tutte le fasi del processo.

Numerose le attività legate alla pubblicazione e implementazione della linea guida per la citazione standardizzata delle biobanche nei lavori scientifici, alla base del lavoro per l'identificazione degli indicatori di performance avviato da BBMRI-ERIC nell'ambito della collaborazione con il BRIF *network*.

Attività programmata 2016

In linea con gli obiettivi della infrastruttura, BBMRI.it continuerà a dare un contributo a tutte le attività e funzioni necessarie alla realizzazione del *Working Plan* (WP) di BBMRI-ERIC. Inoltre, poichè dal 2016 l'iniziativa BRIF (*BioResource Impact Factor*) è parte del piano di attività dell'ERIC, le numerose attività nazionali svolte in questo ambito contribuiranno direttamente alla realizzazione del WP.

Un obiettivo per il 2016 è continuare ad affinare la struttura legale e organizzativa della rete nazionale BBMRI.it al fine di rendere pienamente funzionante l'infrastruttura, aumentare l'operatività del network delle biobanche e avere maggiori opportunità e autonomia nella presentazione di progetti scientifici.

Molte attività saranno focalizzate sui servizi nazionali. Attualmente BBMRI.it ha attivato 4 servizi per il biobanking:

- ELSI, questioni etiche, legali e sociali
- *Information Technology* (IT)
- Gestione della qualità, a Armonizzazione delle procedure, SOPs
- Tecnologia e reagenti le cui attività saranno consolidate e ampliate durante il 2016.

Rapporti ISTISAN 16/17

Poiché BBMRI-ERIC ha optato per uno sviluppo parallelo del catalogo europeo delle biobanche e dei campioni con quelli nazionali, la piena operatività del CS-IT europeo, prevista per l'inizio del 2016, darà ulteriore impulso alla strutturazione più complessa e funzionale dei cataloghi nazionali, completi delle funzioni di query, che sono necessari per attivare il workflow per l'accesso alle biorisorse. A livello italiano, queste funzioni saranno direttamente accessibili dal portale www.bbmri.it.

Inoltre, il nucleo del CS-IT operante in Italia al CNR di Milano continuerà a lavorare sulla messa a punto del lessico MIABIS, un vocabolario controllato e armonizzato che definisce il set di dati minimo per definire i campioni, che è uno strumento indispensabile per lo scambio e distribuzione di campioni e dati.

Parallelamente, è prevista la costituzione di un CS per il training con la funzione di partecipare e organizzare eventi formativi. Molteplici gli aspetti oggetto di tali corsi come, ad esempio, le metodologie per colture cellulari, quelle preanalitiche e di patologia molecolare; standardizzazione e armonizzazione, IT, ELSI e management.

In linea con le attività europee, nel 2016 sarà importante per BBMRI.it definire e rafforzare anche le relazioni e inter-operabilità con altre parti interessate, in particolare con le associazioni dei pazienti e settori privati di attività istituendo un Forum degli stakeholder.

Altre attività previste, che coinvolgeranno in pieno la comunità nazionale è l'istituzione del CS per le malattie rare, che Italia sarà candidata ad ospitare, la partecipare all'Expert centre Metabolomica e Biomarkers.

La partecipazione dell'ISS nel nel working group per il biobanking dell'“ISO-Techninal Committee 276 Biotechnonology” continuerà a garantire il contributo dell'Italia alla preparazione delle norme per la gestione in qualità delle biobanche di ricerca.

Bioinformatica: messa a punto e sviluppo di software e sistemi, ottimizzazione delle risorse hardware utilizzate nella ricerca e di tool per l'analisi in particolar modo nell'ambito del sequenziamento del DNA, analisi delle immagini, *data mining*

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

L'elevata velocità di elaborazione, la possibilità di analizzare contemporaneamente una grande quantità di campioni rendono la tecnica di pirosequenziamento estremamente versatile per numerose applicazioni.

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

- acquisizione
- elaborazione
- analisi.

Rapporti ISTISAN 16/17

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

La necessaria potenza di calcolo è resa disponibile dall'impiego di 32 vcpu, 64 Gb di memoria RAM e uno storage SAN di circa 2 *Terabyte*.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Resoconto attività 2015

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

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

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

Rapporti ISTISAN 16/17

Attività programmata 2016

Si proseguirà nell'attività di manutenzione e sviluppo dell'infrastruttura informatica per facilitare il trasferimento, la conservazione e l'elaborazione di questa massa ingente di dati. Il costo di reperimento dei dati è notevole pertanto verrà curato il riutilizzo delle informazioni anche in altri ambiti attraverso un'opportuna integrazione dei metadati utilizzati.

L'infrastruttura verrà aggiornata tenendo conto dell'avanzamento tecnologico e delle nuove esigenze emergenti, cercando di mantenere inalterata la risposta ai requisiti base di adeguato supporto architetturale, sicurezza delle informazioni e dei dati sensibili trattati e, non ultimo, di mantenimento dei costi. Pertanto, nell'anno 2016 è programmata una revisione architetturale dei sistemi con l'obiettivo di avviare la migrazione di una parte dell'infrastruttura in ambiente Cloud. Questa attività prevede diversi step sequenziali. Considerando la sempre crescente quantità di informazioni a disposizione, la migrazione verso architetture cloud-based, è da considerarsi preliminare per la realizzazione di architetture altamente scalabili e in grado di supportare l'analisi avanzata di grandi quantità di dati. In quest'ottica si prevede un incremento della sperimentazione relativa alle tecniche avanzate per l'analisi di Big Data.

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

La caratterizzazione dei ceppi infettanti di Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) circolanti in Italia è essenziale per poter stimare l'eterogeneità dei ceppi infettanti, la relazione con i fenotipi clinico-patologici, le differenze tra i ceppi associati con EST ad eziologia diversa. Si tratta di informazioni di grande rilevanza per scopi epidemiologici, diagnostici e di prevenzione.

I protocolli di tipizzazione dei ceppi si basano sulla caratterizzazione del quadro clinico e neuropatologico indotto su topi in seguito all'inoculazione di tessuto infettante da soggetti con EST.

Nel progetto si prevede di approfondire la caratterizzazione di EST umane e animali già trasmessi al topo mediante passaggi successivi in topi.

Verranno, inoltre, caratterizzati i ceppi associati a particolari sindromi cliniche umane e animali che potrebbero essere correlati tra di loro e nascondere un elevato potenziale di trasmissibilità.

Resoconto attività 2015

Durante il 2015 abbiamo concluso lo studio di un caso italiano atipico, caratterizzato dalla ridotta glicosilazione della proteina prionica patologica e da una inusuale deposizione granulare, intraneuronale e intrassonale della PrP patologica. Questi dati sono stati messi a confronto con i dati di trasmissione dello stesso caso in arvicole rosse prodotti nel Dipartimento SPVSA e hanno permesso di dimostrare la assoluta novità di questo ceppo infettante di MCJ e la sua diversità rispetto a quelli sinora descritti.

Il potenziale infettivo di questo ceppo e la sua filogenesi restano ancora da definire.

Rapporti ISTISAN 16/17

Attività programmata 2016

Durante il 2016 porteremo avanti gli studi di caratterizzazione in topi transgenici umanizzati di ceppi atipici di malattie da prioni che potrebbero apparire sul territorio nazionale.

I risultati saranno confrontati con quelli ottenuti nella trasmissione della BSE e dei casi (classici e non) di MCJ sporadica già caratterizzati negli scorsi anni in topi transgenici al fine di valutare l'eventuale circolazione di ceppi di TSE a maggiore rischio di trasmissione, di migliorare la comprensione dell'eziopatogenesi delle TSE e infine di migliorare la classificazione di queste malattie.

Controllo dei dispositivi medici

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

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

Resoconto attività 2015

L'attività svolta, che ha come oggetto i DM e in particolare i dispositivi medici impiantabili critici ha riguardato:

- Prove di laboratorio, valutazione tecnica e certificazione di prodotto di DM. Nel corso del 2014 sono stati emessi 35 certificati di tipo e 158 certificati dei sistemi di assicurazione di qualità che attestano la rispondenza dei prodotti ai requisiti essenziali previsti dall'allegato I delle direttive europee 90/385/CEE, 93/42/CEE e 2007/47/CEE;
- Valutazione dei rischi connessi all'uso dei DM. Tale attività è stata essenzialmente di consulenza (pareri, risposte a interrogazioni parlamentari/question time ecc.) verso il Ministero della Salute, il CSS, le Regioni e in generale tutti gli organismi dell'SSN. Nel corso del 2014 sono stati emessi 16 pareri;
- Controllo sui DM prelevati dai NAS sul territorio Nazionale. Su richiesta del Ministero della Salute, viene svolta attività di verifica della rispondenza alle norme e/o ai requisiti essenziali di DM prelevati sul mercato dai NAS, mediante prove sperimentali e analisi *ad hoc*. Nel corso del 2014 sono state evase 2 pratiche NAS;
- Attività di supporto al rilascio del marchio CE sui DM. Questa attività prevede ispezioni al sistema di qualità messo in atto dalle ditte produttrici di *Medical Devices* e attività di elaborazione normative in ambito comunitario. Nel corso del 2014 sono state effettuate 4 ispezioni, ai sistemi di qualità delle ditte mediamente della durata di 3 giorni ciascuna. Per quanto riguarda l'attività di elaborazione normative, sono stati svolti 2 incontri presso il CEI (Comitato Elettrotecnico Italiano) di Milano della durata di 1 giorno e 1 incontro per il CENELEC (*Comité Européen de Normalisation Electrotechnique*);

Rapporti ISTISAN 16/17

- Attività di sorveglianza e vigilanza del mercato dei DM nell'ambito di due accordi di collaborazione stipulati con il Ministero della Salute. In tali accordi è stata effettuata un'attività di formazione per alcune unità di personale. Tale formazione è propedeutica all'effettuazione di ispezioni di verifica sui DM ai fini della rispondenza ai requisiti essenziali previsti dalle direttive europee 90/385/CEE 93/42/CEE e 47/2007/CEE. Tali ispezioni sono state condotte presso i fabbricanti, i mandatari e i distributori di DM presenti sul territorio italiano. Nel corso del 2014 sono state effettuate 32 ispezioni.

Attività programmata 2016

Nel corso del 2016 continuerà la valutazione dei rischi connessi con l'utilizzo dei DM. Tale valutazione riguarderà: l'esame di protocolli di sperimentazione clinica di DM innovativi, l'esame di report di incidenti o quasi incidenti sui DM; l'esame di pratiche riguardanti problematiche sui dispositivi medici che verrà condotta nell'ambito della partecipazione di esperti dell'ISS alla commissione CUD e al CSS, e infine la consulenza in termini di pareri alle regioni e in generale a tutti gli organi dell'SSN.

Proseguirà l'attività di partecipazione a commissioni tecniche e gruppi di lavoro sia in ambito nazionale che internazionale al fine di seguire direttamente l'elaborazione di normative e norme in ambito comunitario relative ai DM.

Ed infine continuerà anche nel 2016, l'attività di sorveglianza e vigilanza del mercato dei DM, per conto del Ministero della Salute, che si espletterà attraverso un'attività ispettiva ai fabbricanti, i mandatari e i distributori di DM presenti sul territorio italiano.

Coordinamento della rete di Epidemiologi per il controllo dei rischi per la sanità pubblica nei Paesi dell'area del Mediterraneo (Sud Europa, Balcani, Medio Oriente e Nord Africa) e del Mar Nero

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

È per questo che Progetti regionali realizzati attraverso l'istituzione di Reti di istituzioni e professionisti, hanno un maggiore impatto quando si considerano priorità e necessità regionali. Le reti tra Paesi permettono la condivisione della sorveglianza e del controllo, elementi di partenza per il progressivo contenimento della diffusione di un evento, attraverso una risposta rapida, armonica e trans frontiera. Il consolidamento di reti permette sia l'individuazione di referenti appropriati sia il rafforzamento della fiducia tra i partner coinvolti che consente e facilita lo scambio di informazioni spesso considerate sensibili.

Il Network di epidemiologi costruito a partire dal 2006 con il progetto *Episouth* si è consolidato ed esteso, sostenuto da vari progetti a finanziamento della Commissione Europea (*Episouth*, *EpisouthPlus*, *MediLabSecure*) e del Ministero della Salute italiano (*EpiMed*, *Episouth Plus*, *MedPreMier*, *ProVacMed*).

Il Network coinvolge i Paesi del Bacino del Mediterraneo e del Mar Nero. L'approccio regionale con Paesi dell'UE, Paesi nel processo di accesso all'UE, e infine Paesi non appartenenti all'EU, si è dimostrato in più occasioni estremamente innovativo e appropriato ad affrontare tematiche di preparazione e prevenzione dei rischi sanitari in questa area geografica che presenta, al di là delle divisioni politiche (UE verso non-UE) e delle suddivisioni in

Rapporti ISTISAN 16/17

differenti uffici regionali della WHO (EURO, EMRO e AFRO), una condivisione geografica e climatica ma anche un'antica propensione ai flussi di beni e persone, che creano similitudini epidemiologiche e di potenziali rischi per la sanità pubblica.

Si ricorda con orgoglio il conferimento dello *European Health Award* del 2014 al *Network* e alle iniziative svolte per la Sanità Pubblica nel settore della sicurezza sanitaria.

L'obiettivo è quello di rafforzare la sicurezza sanitaria nel bacino del Mediterraneo e nei Paesi del Mar Nero attraverso il rafforzamento della preparazione e della risposta a potenziali minacce per la salute, nonché la loro precoce identificazione a livello nazionale e regionale nel contesto dell'implementazione delle IHR-2005 della WHO.

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

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

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

Dopo più di 10 anni di lavoro, oggi la Rete di Istituti di Sanità Pubblica e Ministeri della Salute coordinata dall'ISS rappresenta un contesto quasi unico per raccogliere e divulgare informazioni, rafforzare e formare le risorse umane, avere un quadro più chiaro del contesto peculiare in questa regione e utilizzare armonicamente le risorse in gioco per far fronte ad altri possibili rischi per la sanità pubblica contribuendo ad assicurare la sicurezza sanitaria nel bacino del Mediterraneo e del Mar Nero.

Iniziative in corso:

- Il Progetto *MediLabSecure* (finanziato dalla Commissione Europea) con l'obiettivo di rafforzare la sorveglianza delle malattie emergenti virali (virus respiratori e arbovirus) attraverso attività di *capacity building* e la formazione di esperti di salute pubblica nei quattro settori della virologia umana, animale, entomologia medica e sanità pubblica nelle regioni del Mediterraneo e del Mar Nero (19 Paesi non-UE: Albania, Algeria, Armenia, Bosnia-Erzegovina, Egitto, Georgia, Giordania, Kosovo, Libano, Libia, Moldova, Montenegro, Marocco, Palestina, Serbia, *The former Yugoslav Republic of Macedonia-FYROM*, Tunisia, Turchia, Ucraina). Nell'ambito del Progetto *MediLabSecure*, l'ISS è leader del *Work Package 5* (Sanità Pubblica). Le attività di sanità pubblica rafforzano il consorzio dei laboratori investigando e promuovendo l'integrazione della sorveglianza nel quadro di *One Health*;
- Il Progetto "Rete del Mediterraneo per la Preparazione alle Malattie Infettive Emergenti e Riemergenti (Rete MedPreMIER)" (finanziato dal Ministero della Salute Italiano e terminato nel 2015), ha sostenuto il Progetto *MediLabSecure* per quanto riguarda i Paesi EU nella promozione e scambio di "buone pratiche" per la creazione di una integrazione funzionale della sorveglianza nella Regione atte a rafforzare l'identificazione precoce e la diagnosi di potenziali agenti patogeni emergenti e ri-emergenti nel bacino del Mediterraneo anche nel quadro di emergenze migratorie complesse;
- Il progetto "I programmi vaccinali nei Paesi dell'area mediterranea: strategie e coperture (Rete ProVacMed)" (finanziato dal Ministero della Salute Italiano) si pone l'obiettivo di rafforzare le conoscenze sul controllo delle malattie infettive prevenibili da vaccino nel bacino del Mediterraneo e del Mar Nero che possono costituire delle minacce alla salute pubblica promuovendo:

Rapporti ISTISAN 16/17

- la raccolta di informazioni sulle strategie vaccinali, comprese le informazioni sui programmi a livello sub-nazionale, per migliorare la conoscenza dei programmi vaccinali presenti nei Paesi del bacino del Mediterraneo e del Mar Nero;
- la rilevazione delle coperture vaccinali a livello nazionale, sub-nazionale e/o in sottogruppi di popolazione (es. donne gravide e popolazioni migranti).

Resoconto attività 2015

- Progetto MediLabSecure:
 - elaborazione, a seguito di una revisione sistematica della letteratura, di una griglia per la descrizione dei livelli di integrazione dei settori nella sorveglianza epidemiologica delle arbovirosi;
 - conduzione di una *survey*, basata sulla griglia elaborata, tra i partecipanti al progetto per la virologia umana e animale, l'entomologia medica e la salute pubblica al fine di individuare il livello di integrazione nella regione;
 - partecipazione alla riunione degli *Heads of Laboratories* (Istituto Pasteur, Parigi, 14-15 gennaio 2015) e alla riunione del Progetto *Medilabsecure* (Istituto Pasteur, Parigi, 15-17 dicembre 2015);
 - preparazione e realizzazione di un *Workshop* (nell'ambito della riunione di Progetto) con i rappresentanti dei 4 settori dei Paesi coinvolti, completo di esercizio formativo per stimolare lo sviluppo di un approccio intersettoriale nella valutazione del rischio di trasmissione del *Virus West Nile*.
- Rete MedPreMIER:
 - supporto alle attività di ricerca descritte per il progetto *MediLabSecure* per i Paesi EU;
 - indagine atta ad identificare procedure e pratiche per lo screening delle malattie infettive nei migranti in entrata nei Paesi del Mediterraneo e Mar Nero e produzione di un rapporto con l'analisi dei dati raccolti;
 - organizzazione del workshop *Screening practices for infectious diseases among newly arrived migrants*, 28/5/2015 (ISS, Rome) per la condivisione dei risultati;
 - pubblicazione dell'indagine suddetta.
- Rete ProVacMed:
 - disamina delle informazioni disponibili e valutazione del materiale già disponibile online e accessibile, sia dal sito della WHO, che dal sito dell'ECDC e del progetto *Venice*. Da tale analisi sono risultate mancanti le informazioni relative a strategie di immunizzazione specifiche per gli adulti e per le categorie a rischio e i dati di copertura vaccinale per adulti, categorie a rischio e a livello subnazionale;
 - preparazione di una bozza di questionario per la raccolta delle informazioni non disponibili;
 - organizzazione del workshop *Vaccine Preventable Disease (VPD): strategies and coverage* 29/5/2015 - ISS, Rome con condivisione del questionario con il Board Scientifico e i Paesi partecipanti, con identificazione di due nuovi aspetti relativi all'offerta vaccinale ai migranti arrivati negli ultimi 12 mesi e alle campagne di immunizzazione supplementari;
 - finalizzazione del questionario con pre-compilazione con i dati disponibili per ciascun Paese, relative a tutte le malattie prevenibili da vaccino indagate. In questo modo ai Paesi sarà richiesto di verificare l'esattezza delle informazioni riportate e aggiungere quelle mancanti, riducendo nel contempo il carico di lavoro per favorire l'adesione all'indagine.

Rapporti ISTISAN 16/17

Attività programmata 2016

Il gruppo di lavoro continuerà a rafforzare, con le attività di ricerca e networking programmate per il *Network for the control of cross-border health threats in the Mediterranean Basin and Black Sea* e tramite esso, la collaborazione tra i Paesi EU del Mediterraneo (Italia, Francia, Spagna, Malta e Grecia) e i Paesi non-EU dell'area del Mediterraneo (Sud Europa, Balcani, Medio Oriente e Nord Africa) e del Mar Nero.

Progetto MediLabSecure

- Pubblicazione di un articolo scientifico sui risultati della ricerca bibliografica e della *survey* realizzate.
- Sviluppo di un protocollo di studio per la realizzazione di una *situation analysis* in tre Paesi del network che abbiano riportato un elevato livello di integrazione nella sorveglianza di una arbovirosi. Tale studio analizzerà le procedure e i processi formali e informali che hanno permesso tale integrazione.
- Reclutamento di tre Paesi del network e conduzione di tre *site visits*, con redazione di un rapporto finale.

Rete ProVacMed

- Conduzione dell'indagine attraverso un questionario standard su foglio elettronico, da inviare a esperti in tema di vaccinazioni appartenenti ai seguenti Paesi non-EU: Albania, Algeria, Armenia, Bosnia & Erzegovina, Egitto, Georgia, Giordania, Kosovo, Israel, Libano, Libia, Moldavia, Montenegro, Marocco, Palestina, Serbia, Siria, Repubblica di Macedonia-FYROM, Tunisia, Turchia e Ucraina.
- Organizzazione di un workshop su *Immunization Strategies and Coverage in non-EU Countries of Mediterranean Basin and Black Sea* il 16 e 17 giugno presso ISS, Rome (Italy) per la condivisione dei risultati dell'indagine, delle esperienze e delle conoscenze sulle strategie di vaccinazione nei Paesi del Mediterraneo e del Mar Nero.

EU Joint Action: Health Examination Survey

La *Joint Action* è una azione congiunta, lanciata dalla Commissione Europea, rivolta a raggiungere obiettivi comuni di particolare rilievo in salute pubblica, caratterizzata dalla identificazione e sostegno da parte dei Ministeri della Salute dei Paesi membri di gruppi di lavoro e di esperti nel settore di interesse. Per valutare l'andamento delle malattie cronico-degenerative e le azioni comuni rivolte a contrastarle, è necessario disporre di dati confrontabili, rappresentativi, periodicamente raccolti con metodologie standardizzate da personale adeguatamente addestrato. A tutt'oggi, nonostante la grande massa di indicatori routinari disponibili, sono molto scarsi quelli confrontabili e validati, a causa delle diverse procedure e metodologie applicate nella loro raccolta. Per questo motivo è stata lanciata la *Joint Action* per la *Health Examination Survey*. L'esame diretto di campioni di popolazione rappresentativi della popolazione dei vari Paesi costituisce la modalità più appropriata per sviluppare un sistema di sorveglianza e di prevenzione delle malattie cronico-degenerative. Tale obiettivo permette di valutare i target raccomandati dalla WHO nel *Global Action Plan for the Prevention and Control of Non-Communicable Diseases* da raggiungere entro il 2020.

L'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/*Health Examination Survey* 2008-2012 è riconosciuta parte integrante della *Joint Action* EHES attraverso:

- la raccolta di informazioni e la misurazione di determinanti della salute su un campione casuale di residenti rappresentativo della popolazione generale adulta seguendo

Rapporti ISTISAN 16/17

- metodologie standardizzate raccomandate negli studi europei FEHES (*Feasibility European Health Examination Survey*) e EHES (*European Health Examination Survey*);
- la descrizione delle caratteristiche individuali riconosciute come fattori di rischio e delle abitudini di vita nei diversi livelli socio-economici;
 - la valutazione della prevalenza di condizioni a rischio;
 - l'identificazione di aree di patologia, fattori di rischio e altre condizioni per le quali è necessario intervenire in termini preventivi, diagnostici, terapeutici e assistenziali;
 - il monitoraggio di campagne nazionali rivolte al miglioramento dei fattori di rischio, ad esempio valutare se il consumo di sale nella alimentazione della popolazione italiana diminuisce nel tempo a seguito dell'accordo con i panificatori nell'ambito del programma Guadagnare Salute.

La numerosità della popolazione esaminata, adeguata per la realizzazione degli obiettivi previsti, è stata di 9111 persone di età compresa fra 25 e 79 anni. Tale numerosità è stata raggiunta attraverso l'arruolamento di 23 campioni, almeno uno per regione (tre regioni, Piemonte, Veneto e Lombardia, hanno fornito, data la numerosità della popolazione da esaminare, due campioni in due comuni diversi) è stato arruolato un campione di 220 persone ogni milione e mezzo di abitanti (25 persone per decade di età e sesso, 10 per l'ultimo quinquennio) più un piccolo campione di età 25-34 anni.

Il Progetto è stato approvato dal Comitato Etico dell'ISS nel marzo 2008 e nel novembre 2009 ed è condotto in collaborazione con l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri – Fondazione per il tuo Cuore *Heart Care Foundation*. Le procedure e le metodologie adottate nella esecuzione degli esami e nella raccolta dei dati, sono state testate nella fase pilota e approvate dal centro di coordinamento europeo presso il THL di Helsinki.

Tra il 2008 e il 2012 è stata condotta l'indagine sul campo che ha compreso l'esecuzione di misure antropometriche (peso, altezza, circonferenza vita, circonferenza fianchi); la rilevazione della pressione arteriosa (3 misurazioni consecutive prima del prelievo di sangue, al braccio destro, in posizione seduta, con sfigmomanometro a mercurio); il prelievo di sangue venoso per la determinazione dell'emocromo, della glicemia a digiuno e dell'assetto lipidico; la raccolta di informazioni su abitudini e stili di vita attraverso questionari: il questionario alimentare EPIC autosomministrato basato su frequenza di consumo e alimenti, il questionario sulla attività fisica e sulle abitudini al fumo inclusa l'esposizione al fumo passivo, un questionario per valutare la performance fisica (ADL-IADL); gli esami strumentali sono stati l'elettrocardiogramma (letto in Codice Minnesota da personale specializzato del CNESPS), la spirometria, la densitometria ossea, la valutazione del monossido di carbonio; nelle persone di età uguale o superiore ai 65 anni è stato somministrato il questionario per la valutazione della capacità cognitiva (MMSE di *Folstein*); le analisi ematochimiche per la valutazione dell'assetto lipidico sono state eseguite centralmente, presso il Laboratorio di Epidemiologia Genetica e Ambientale dell'Università Cattolica di Campobasso collegato con il THL finlandese e i CDC di Atlanta per il controllo di qualità delle determinazioni lipidiche. È stata inoltre effettuata la raccolta delle urine delle 24 ore per la valutazione della escrezione urinaria di sodio (indicatore del consumo di sale nell'alimentazione) e potassio (indicatore del consumo di frutta e verdura) presso l'Università Federico II di Napoli. Per ogni persona sono conservati campioni biologici (siero, plasma, *buffy coat*, emazie impacchettate, urine 24h) nella biobanca del CNESPS. È stato realizzato un software per la estrazione del campione, un software per la raccolta informatica delle caratteristiche individuali, inclusivo di programma per il controllo di qualità dei dati raccolti, di elaborazione dei risultati da consegnare alla persona esaminata, di archiviazione dei dati e di archiviazione dei campioni biologici conservati a bassa temperatura. I dati raccolti sono disponibili sul sito web del Progetto Cuore (www.cuore.iss.it). Il progetto è studio progettuale previsto nel Piano Statistico Nazionale.

Rapporti ISTISAN 16/17

Resoconto attività 2015

Nell'anno trascorso è proseguita l'elaborazione dei dati raccolti, in particolare è stato analizzato l'andamento dei principali fattori di rischio e di alcune abitudini e stili di vita tra la prima indagine dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare 1998-2002 e l'Osservatorio epidemiologico cardiovascolare/*Health Examination Survey* 2008-2012 secondo i diversi livelli socio-economici. Tra le variabili, sono state analizzate in dettaglio la pressione arteriosa e la prevalenza di ipertensione arteriosa (inclusa la proporzione dei soggetti trattati adeguatamente e di coloro che non sapevano di essere ipertesi), l'assetto lipidico e la prevalenza di ipercolesterolemia (inclusa la proporzione dei trattati e di coloro che non conoscevano la loro condizione di rischio), la glicemia e la prevalenza di diabete (inclusa la proporzione dei trattati e di coloro che non sapevano di avere il diabete), l'indice di massa corporea, la prevalenza di sovrappeso e obesità, della adiposità addominale, dell'abitudine al fumo, dell'inattività fisica.

I risultati relativi a tali confronti, effettuati per genere e per classi di scolarità, utilizzate come proxy dei livelli socio-economici e sono presentati per la popolazione generale nel supplemento dello *European Journal of Cardiovascular Prevention*.

Sono inoltre state descritte le abitudini alimentari, in particolare il consumo dei nutrienti (grassi totali e saturi, proteine, carboidrati semplici e complessi, colesterolo, fibra, sodio e potassio), nonché la prevalenza della popolazione che consuma frutta e verdura almeno 5 volte al giorno, pesce almeno due volte a settimana, gli insaccati meno di due volte a settimana, i formaggi meno di tre volte a settimana, i dolci meno di due volte a settimana, secondo le raccomandazioni delle linee guida sulla prevenzione cardiovascolare; i dati sono stati presentati nel convegno ANMCO che si è tenuto all'interno dell'Expo e al Congresso Nazionale dell'AIE e sono pubblicati su *Epidemiologia e Prevenzione*.

Attività programmata 2016

Proseguirà l'elaborazione dei dati. I dati analizzati saranno disponibili nel sito www.cuore.iss.it. Verranno analizzati i dati delle abitudini alimentari in relazione alle singole condizioni a rischio (diabete, ipertensione, ipercolesterolemia) e in combinazione, e degli altri stili di vita (attività fisica, abitudine al fumo) e confrontati con quelli del resto della popolazione generale per valutare l'applicazione delle indicazioni delle linee guida sulla prevenzione cardiovascolare. Analisi specifiche verranno realizzate per le singole malattie cardiovascolari (infarto, angina pectoris, claudicatio intermittens, fibrillazione atriale, ipertrofia ventricolare sinistra, TIA, vecchio infarto e ictus), per la malattia renale cronica e per l'osteoporosi. Verrà analizzata la prevalenza della multimorbosità; verrà valutata la capacità cognitiva raccolta nei soggetti con età uguale o superiore a 65 anni e la disabilità.

Analisi specifiche sono programmate in collaborazione con l'ISTAT per valutare la differenza fra il dato autoriportato e il dato raccolto attraverso la misurazione (peso, altezza, prevalenza del sovrappeso e dell'obesità).

I dati verranno utilizzati per la relazione sullo stato sanitario del Paese.

Rapporti ISTISAN 16/17

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

Nell'ultimo decennio una forte attenzione della comunità scientifica, dei governi e dell'opinione pubblica in generale è stata concentrata sulla necessità di promuovere a livello sia nazionale che internazionale la ricerca traslazionale, ovvero iniziative specifiche idonee a permettere un efficiente trasferimento delle scoperte scientifiche in applicazioni cliniche a vantaggio dei pazienti e del cittadino.

Tale necessità è particolarmente importante per l'Italia, dove l'eccellenza della ricerca biomedica non trova adeguato riscontro nello sviluppo concreto di nuovi farmaci e interventi medici preventivi o terapeutici, ma rispecchia anche un'esigenza transnazionale, che vede i Paesi europei protagonisti di un processo di rilancio della ricerca sanitaria e della competitività in un contesto globale. In questi ultimi anni l'ISS ha svolto un ruolo sempre più attivo nel promuovere la ricerca traslazionale attraverso la promozione di progetti in collaborazione con altri centri di ricerca e clinici in Italia e mediante le recenti azioni di coordinamento di reti di eccellenza della ricerca in campo oncologico. Già nel 2006 venivano descritte dall'Europa i fabbisogni infrastrutturali nel campo delle scienze biomediche, e veniva finanziata la fase preparatoria per la costruzione di un'infrastruttura dedicata in modo specifico alla medicina traslazionale: EATRIS.

Obiettivo del progetto EATRIS è la creazione di una Infrastruttura di Ricerca (IR) distribuita in Europa come rete di centri in grado di offrire i servizi di qualità e alta cogenza tecnico-scientifica necessari per il trasferimento dei risultati della ricerca di laboratorio in applicazioni cliniche, con particolare attenzione alle sperimentazioni di Fase I-IIa. Nel 2008, l'ISS, in qualità di rappresentante dell'Italia, ha ricevuto dal Ministero dell'Università e Ricerca, di concerto con il Ministero della Salute, il mandato di coordinare la partecipazione italiana ad EATRIS.

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

La IATRIS è basata su una strategia inclusiva verso tutte le realtà nazionali in grado di fornire servizi con valore aggiunto per IATRIS stessa. In particolare il settore dei Prodotti Medicinali per Terapie Avanzate (PMTA) è emerso come quello nel quale il Paese può offrire alla comunità scientifica nazionale e internazionale servizi specifici per lo sviluppo di questi prodotti, per i quali esiste la necessità della definizione, nel rispetto della normativa europea vigente, di parametri e modelli per lo sviluppo, la caratterizzazione dal punto di vista del profilo di tossicità/sicurezza/efficacia, e il controllo di qualità pre-clinico. L'ISS, nell'ambito di IATRIS ed EATRIS, rappresenta l'elemento di risposta nazionale ed europea a tale esigenza grazie anche al ruolo cruciale che ricopre sia per le competenze in ambito regolatorio e scientifico, sia per la dotazione di laboratori GMP (*Good Manufacturing Practice*) per la

Rapporti ISTISAN 16/17

produzione e controllo di qualità di PMTA (officina farmaceutica *FaBioCell*). L'ISS intende svolgere tale ruolo in azione sinergica e complementare con le altre istituzioni che sul territorio nazionale verranno identificate come valore aggiunto per la IATRIS nel settore dei PMTA.

Relativamente alle attività di coordinamento della partecipazione nazionale ad EATRIS, l'ISS ha intrapreso le azioni, in rapporto anche agli sviluppi di EATRIS, volte a identificare le strutture italiane interessate e necessarie per lo sviluppo delle varie piattaforme di prodotto presenti in EATRIS, al fine di rendere la partecipazione delle istituzioni nazionali il più rappresentativa possibile. Sono state potenziate, attraverso il reclutamento di nuovi centri e la ricognizione di nuove infrastrutture e competenze, le piattaforme dei PMTA, delle *Small Molecules*, dei *Tracers* e dei Biomarcatori, mentre è stata creata la piattaforma dei Vaccini, per la quale il nostro Paese non aveva ancora dato il suo contributo. Lo staff dell'ISS, composto da ricercatori esperti nelle varie piattaforme, ha coordinato il lavoro di raccordo con EATRIS per quanto riguarda la compilazione di questionari inviati dal *Coordination & Support (C&S)* a tutti i centri che hanno espresso per il nostro Paese l'interesse a contribuire con specifiche attività di servizio all'infrastruttura europea. I questionari sono stati in parte finalizzati. I dati inclusi nei questionari sono confluiti in un database di EATRIS, per ciò che riguarda le risorse disponibili per servizi dedicati alla medicina traslazionale in settori specifici. Alcuni di questi centri erano già presenti nella rete nazionale, mentre altri centri sono di nuova acquisizione.

Sono state svolte inoltre attività editoriali per la produzione di opuscoli informativi sulle tre IR e i rispettivi nodi nazionali e sulla *Cell Factory* dell'ISS *FaBioCell*.

Resoconto attività 2015

Partecipazione alle attività di EATRIS-ERIC

Nel 2015 il Coordinamento del nodo nazionale ha supportato il C&S di EATRIS in Amsterdam nelle seguenti attività: supporto ai centri nazionali firmatari dell'EFA (*EATRIS Framework Agreement*) e assistenza nella compilazione dei questionari relativi al database di EATRIS; promozione delle attività e offerta di EATRIS; attività istruttoria e di studio per la possibile partecipazione a *working group* di progetti di infrastruttura nell'ambito delle call INFRADEV di H2020; organizzazione del corso di formazione "Introductory ATMP development regulatory course", 14-15 settembre 2015, ISS, Roma.

I rappresentanti del nodo nazionale hanno partecipato ai seguenti meeting organizzati da EATRIS:

- 2nd EATRIS Conference "Building Bridges in Translational Medicine", 27-28 maggio 2015, Amsterdam;
- Meeting of National Directors & Platform Chairs 13 aprile, Praga;
- Meeting Board of National Directors e Board of Governors 29 aprile, Praga;
- Joint Meeting Board of National Directors, Product platform Chairs e Board of Governors 18-19 novembre, Copenhagen.

Attività della Rete IATRIS

A gennaio 2015, i regolamenti attuativi della Rete, sono stati definitivamente approvati dall'Assemblea dei Partecipanti (AP). Durante le sedute successive dell'AP è stata approvata l'adozione per la Rete IATRIS della forma associativa di Associazione Riconosciuta ed è stato redatto dall'ISS lo Statuto della futura Associazione (A-IATRIS). Il 15 dicembre 2015 presso l'ISS, i seguenti 13 centri hanno sottoscritto l'atto costitutivo della Associazione A-IATRIS:

- ISS, Roma;
- Centro di Medicina Rigenerativa "Stefano Ferrari", Modena;
- IRCCS - Ospedale San Raffaele srl, Milano;

Rapporti ISTISAN 16/17

- IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano;
- Centro Regionale Biomarcatori Diagnostici Prognostici e Predittivi, Azienda ULSS 12, Venezia;
- IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri Milano;
- Consorzio Collezione Nazionale dei Composti Chimici e Centro *Screening* (CNCCS), Roma;
- Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione srl, Palermo;
- IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma;
- Fondazione IRCCS “Istituto Nazionale dei Tumori”, Milano;
- Istituto Nazionale Tumori IRCCS “Fondazione G. Pascale”, Napoli;
- SDN SpA, Napoli;
- Istituto Ortopedico Rizzoli IRCCS, Bologna.

Con il seguente calendario, si sono tenute le riunioni delle *task force* per le cinque piattaforme di prodotto:

- Piccole Molecole: 16 gennaio 2015 e 13 febbraio 2015;
- *Imaging* molecolare e traccianti: 27 gennaio 2015 e 9 novembre 2015;
- Biomarcatori: 2 febbraio 2015;
- PMTA: 9 febbraio 2015;
- Vaccini: 29 gennaio 2015.

È stata avviata la costituzione di un gruppo di esperti su trasferimento tecnologico (TT) e proprietà intellettuale (IP) con lo scopo di agevolare le parti nella tutela della proprietà intellettuale e a supporto del *focal point* sull'argomento, che si è riunito per la prima volta il 22 gennaio 2015.

Nel 2015 il sito www.iatris.it è stato rinnovato nella grafica e nei contenuti. Esso offre informazioni sulla Rete IATRIS e accesso a seguenti sportelli virtuali:

- *Front Door*, per assistenza e consulenza sugli aspetti regolatori riguardanti gli studi clinici, gestito dall'ISS;
- bandi per progetti di ricerca, gestito da uno staff dell'ISS (punto informativo bandi, PIB) consulenza su IP e TT gestito da personale esperto ISS.

Sono state svolte attività per la creazione di un database IATRIS. Personale altamente qualificato dell'ISS ha elaborato un software per la costruzione del database, applicando lo schema approvato dal CS. Nel 2015 sono stati presentati al Comitato Scientifico, riunitosi 3 volte (27-02, 30-06 e 28-09-2015) i seguenti progetti:

- “Uncovering the molecular and clinical significance of cholesterol metabolism in B-cell lymphomas” (IRCCS ISTITUTO TUMORI “G. Paolo II” – BARI);
- “DENDRAIN: a new dendritic cell-based vaccine for the maintenance therapy of mantle cell lymphoma patients” (CRO – IRCCS, National Cancer Institute, Aviano);
- “Innovative HDACi/IFN-alpha-based combination therapy in solid tumors” (ISS);
- “New peptide-based CXCR4 antagonist therapy targeting cancer stem cell heterogeneity to prevent tumor recurrence in colorectal cancer” (Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Fondazione “G. Pascale”);
- Nel corso del 2015 sono stati organizzati i seguenti convegni:
- *Meeting* “Partecipazione dell'ISS alle infrastrutture di Ricerca EATRIS, ECRIN, BBMRI” 28 gennaio 2015, ISS, Roma;
- Convegno “Le nuove frontiere nell'immunoterapia dei tumori: realtà e prospettive”, 16 ottobre 2015, ISS (in collaborazione con ASSOBIOTEC).

Rapporti ISTISAN 16/17

Attività programmata 2016

Partecipazione alle attività di EATRIS-ERIC

Le attività di coordinamento sono fortemente allineate con le attività presenti e future di EATRIS-ERIC. In particolare, la partecipazione di membri di A-IATRIS già sottoscrittori dell'EFA (EATRIS Framework agreement) con EATRIS-ERIC sarà seguita e supportata. Essi saranno assistiti nella partecipazione alle riunioni internazionali organizzati dal C&S di EATRIS-ERIC e verranno informati circa le attività proposte da EATRIS-ERIC. Il Coordinamento informerà e fortemente supporterà gli Associati circa le opportunità di partecipare ai bandi europei e vigilerà circa la correttezza delle assegnazioni di commesse o richieste di collaborazione. Il Coordinamento supervisionerà le documentazioni redatte dal C&S e informerà delle stesse e aggiornerà gli Associati costantemente e nel corso delle Assemblee e dei Comitati scientifici dell'Associazione.

Per il 2016 sono già previsti i seguenti meeting:

- *Combined platform meeting*, 28-29 gennaio, Barcellona, Spagna
- ERIC Network meeting, 8-9 marzo, Amsterdam
- 11th European Molecular Imaging Meeting, 8-10 marzo, Utrecht, Olanda
- Biobanking National Infrastructures Meeting, 17-19 maggio, Nizza, Francia
- Meeting del Board of National Directors e del Board of Governors.

Attività Rete IATRIS

Si prevede nel 2016 l'avvio delle procedure per l'ottenimento del riconoscimento giuridico dell'A-IATRIS (preparazione della documentazione da sottomettere alla Prefettura). Inoltre saranno nominati gli organi di governance (Comitato Direttivo e Coordinatore) e discusse e valutate le proposte di nuove adesioni all'associazione. Saranno sviluppate idee di progettualità da parte delle Task Force di prodotto, anche in considerazione dei bandi H2020, avviati programmi di formazione per il miglioramento dell'offerta di servizi, elaborate strategie di promozione e marketing anche per la realizzazione di partenariati pubblico-privati. Saranno prodotti delle brochure di piattaforma e dell'Associazione. Sarà inoltre promossa la partecipazione a eventi nazionali e internazionali per la diffusione dell'offerta delle Rete IATRIS.

Le attività del gruppo TT e IP si concentreranno su:

- Promozione di partnership e relazioni con l'industria
- Sfruttamento e valorizzazione dei risultati ottenuti nei progetti della Associazione
- Ricerca di partner per lo sfruttamento commerciale di brevetti
- Supporto tecnico per la definizione del contratto e la gestione della proprietà intellettuale
- Attivazione di canali di comunicazione con le associazioni locali e gli enti pubblici.

La possibile apertura ad utenti esterni e gli eventuali criteri di accesso e costi del servizio saranno presi in considerazione.

Sarà implementato e aggiornato il sito web e attivato il portale per la creazione del database IATRIS. Il software è stato sottoposto a verifica interna ed è ora pronto per l'invio a tutti i referenti di centro delle credenziali per la compilazione. Ciò permetterà anche una consultazione condivisa delle informazioni sulle risorse censite nel database tra i componenti della Rete IATRIS. Saranno svolte queries specifiche e saranno elaborati dei report di piattaforma. Il database sarà una base di partenza per la preparazione di un "expertise document" funzionale sia alla promozione dell'offerta sia alla creazione di sinergie per sviluppare progetti congiunti.

La A-IATRIS organizzerà programmi di formazione per sviluppare competenze traslazionali presso le istituzioni che si occupano di ricerca preclinica e clinica, che potrà assumere diverse forme di erogazione come corsi residenziali o addestramento e tutoraggio nelle sedi di utilizzo delle tecnologie.

Rapporti ISTISAN 16/17

Il sistema di sorveglianza PASSI

La Sorveglianza PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia) si caratterizza come una sorveglianza in sanità pubblica che raccoglie in continuo informazioni sugli stili di vita e fattori di rischio comportamentali, della popolazione italiana adulta di 18-69 anni, connessi all'insorgenza della malattie croniche non trasmissibili e sul grado di conoscenza e adesione ai programmi di intervento che il Paese sta realizzando per la prevenzione delle malattie croniche.

I temi indagati sono il fumo, l'inattività fisica, l'eccesso ponderale, il consumo di alcol, la dieta povera di frutta e verdura, il rischio cardiovascolare, l'adesione a interventi di prevenzione (oncologica, vaccinazione), l'adozione di misure sicurezza per prevenzione degli incidenti stradali o in ambienti di vita e di lavoro, e ancora la salute percepita, lo stato di benessere fisico e psicologico e alcuni aspetti inerenti la qualità della vita connessa alla salute.

Nel 2006 il Ministero della Salute affida al CNESPS dell'ISS il compito di progettare e sperimentare un sistema di sorveglianza per il monitoraggio dei progressi verso gli obiettivi dei Piani Sanitari Nazionali e per la valutazione del Piano Nazionale della Prevenzione e per i Piani Regionali della prevenzione, dove le informazioni raccolte devono servire alla programmazione aziendale e regionale e consentire una valutazione e un ri-orientamento delle politiche di sanità pubblica a livello locale.

Per rispondere a questi obiettivi nel 2007, in collaborazione con tutte le Regioni e PA italiane, viene avviata in forma sperimentale la sorveglianza PASSI che, entrando a regime nel 2008, si caratterizza quindi come strumento interno al Sistema Sanitario in grado di produrre, in maniera continua e tempestiva, informazioni a livello di ASL e Regione.

La raccolta delle informazioni avviene tramite interviste telefoniche, effettuate nel corso di tutto l'anno da operatori delle ASL, a campioni mensili rappresentativi per sesso ed età della popolazione di età compresa tra 18 e 69 del proprio bacino di utenza (estratti dalla anagrafe sanitaria degli assistiti della ASL). Ogni ASL partecipante effettua circa 25 interviste al mese (per 11 mensilità) per circa complessive 300 interviste l'anno. Il questionario utilizzato è costituito da un nucleo fisso di domande e da eventuali moduli opzionali, per rispondere a specifiche esigenze o a problemi emergenti. Dal 2008 ad oggi, sono state raccolte, ogni anno, circa 35.000 interviste.

I dati raccolti vengono poi riversati via Internet in un database nazionale, cui hanno accesso i coordinatori aziendali e regionali, secondo un approccio gerarchico ognuno per i dati di propria competenza, <https://www.passidati.it/>. Questo portale ospita, tra gli altri materiali, anche gli strumenti standardizzati per l'analisi dati, con i quali ciascuna regione o ASL è messa in grado di elaborare i propri dati e congiuntamente agli strumenti di analisi dati anche i principali risultati già elaborati. Lo stesso portale fornisce anche in automatico alcuni indicatori di monitoraggio, nel continuo, di qualità dei dati e di performance della ASL e Regioni (tassi di risposta, sostituzione, rifiuto, eleggibilità, le interviste effettuate dalle singole ASL, ect). A partire da aprile di ogni anno ASL e Regioni possono scaricare i propri dati, i propri strumenti di analisi e/o i risultati già elaborati relativi all'anno di rilevazione precedente.

Un *website* dedicato a PASSI sul portale di Epicentro <http://www.epicentro.iss.it/passi/>, aperto a tutti i cittadini, ospita i principali risultati a livello nazionale e regionale, commentati con grafici e tabelle, aggiornati ogni anno con i dati relativi all'anno di rilevazione precedente.

PASSI viene quindi disegnato come un sistema di sorveglianza gestito dalle ASL che lo portano avanti in ogni fase, dalla rilevazione all'utilizzo dei risultati, giovandosi del supporto e dell'assistenza di un coordinamento centrale, che assicura la messa a punto e diffusione di procedure standardizzate di rilevazione (il piano di campionamento, il questionario standardizzato, gli strumenti di monitoraggio della qualità dei dati raccolti e delle performance

Rapporti ISTISAN 16/17

nella rilevazione delle singole aziende) di strumenti di analisi dei dati (per la elaborazione dei dati aziendali e regionali) e provvede alla comunicazione dei risultati (diffusione su sito web dei principali risultati a livello nazionale e regionale).

Adattandosi bene al servizio sanitario regionalizzato PASSI è costruito dunque come sistema su tre livelli: un livello aziendale con le attività di rilevazione, memorizzazione dei dati, analisi e comunicazione alle comunità locali; un livello di coordinamento regionale che provvede, tra l'altro, alla comunicazione ai pianificatori regionali e alla definizione delle esigenze/obiettivi territoriali di rilevazione; un livello centrale con compiti di disegno della rilevazione, piani di analisi, formazione e sviluppo.

Il continuo confronto e il *feedback* con le Regioni operato attraverso i sistemi di condivisione via web di dati e risultati ma anche attraverso le occasioni di confronto diretto organizzate nel corso dell'anno (*workshop, site visit*) garantiscono recettività delle esigenze locali. Nell'arco di 12 mesi vengono discussi, condivisi e messi a punto con i referenti regionali eventuali modifiche o moduli aggiuntivi ai questionari esistenti rispondenti alle esigenze locali, affinché siano operativi nell'anno successivo di rilevazione.

Tarato quindi sui bisogni locali, utile ai fini della programmazione regionale e aziendale, il sistema si è mostrato flessibile e adattabile a rispondere a esigenze generali o locali, anche in situazioni di emergenza (stagione 2009-2010 per la pandemia di influenza A/H1N1 2009-2010, Terremoto Aquila 2009).

Dal 2012, inoltre, il Ministero della Salute, nell'ambito dei lavori di revisione della griglia LEA, ha inserito alcuni indicatori traccianti descrittivi degli stili di vita come fattori di rischio delle Malattie Croniche Non Trasmissibili (MCNT), a fonte PASSI e ISTAT, per la verifica degli adempimenti in ambito di prevenzione, che il coordinamento centrale di PASSI è stato chiamato a sviluppare e fornire.

Resoconto attività 2015

Sistema informativo

- *Rilevazione.* La rilevazione si svolge in continuo e il riversamento delle interviste avviene nel corso dell'anno fino al primo bimestre dell'anno successivo; ad oggi, prima della chiusura definitiva del dataset risultano riversate nel database nazionale oltre 34.000, poco sotto l'obiettivo di inizio anno. Si mantiene alta l'estensione della sorveglianza: ad inizio 2015 veniva garantita la copertura regionale per tutte le Regioni/P.A. (unica eccezione la Lombardia che sin dall'avvio aderisce con alcune ASL), anche se nel corso dell'anno sono emerse alcune criticità per lo più a livello locale (ASL). Nel 2015 hanno partecipato complessivamente 129 su 142, coinvolgendo circa 1.000 operatori. Circa il 90% delle ASL partecipanti partecipa con campioni rappresentativi a livello aziendale. Nel corso del 2015 è stato anche importante il lavoro di revisione del questionario da utilizzare per la rilevazione 2016, che si è arricchito di nuove domande sul fumo e di una intera sezione dedicata alla fertilità.

L'approfondimento su fumo si pone l'obiettivo di valutare l'impatto sui comportamenti dei fumatori delle avvertenze combinate sui pacchetti di sigarette, prima e dopo l'introduzione dei pittogrammi, previsti dal nuovo DL.vo di recepimento della direttiva 2014/40/UE. Questo rappresenta uno degli obiettivi di un progetto più ampio proposto per le Azioni Centrali CCM 2015 "Sistema di Monitoraggio dell'applicazione del DL.vo di recepimento della direttiva 2014/40/UE e di Valutazione dei suoi Effetti sui comportamenti associati alla Salute (MADES)"

L'approfondimento dedicato alla fertilità risponde ad alcuni obiettivi descritti nel "Piano nazionale per la fertilità" varato nel maggio 2015 dal Ministero della Salute. In

Rapporti ISTISAN 16/17

particolare, questo approfondimento consentirà di raccogliere informazioni sulla propensione alla riproduzione, sulla conoscenza della fisiologia della fertilità e sull'eventuale accesso ai servizi sanitari in tema di fertilità nella popolazione in età fertile (18-49 anni). Questo approfondimento si inserisce nel contesto di un progetto più ampio proposto per le Azioni Centrali CCM 2015 "Studio Nazionale della Fertilità".

- *Monitoraggio.* Nel primo semestre 2015 sono stati realizzati e rilasciati a tutte le Regioni/P.A. dei report corredati di grafici con i principali indicatori di monitoraggio, relativi alla raccolta dati 2014. Il continuo feedback con le Regioni operato nel corso dell'anno sugli aspetti della qualità dei dati e sulle performance di processo del sistema è risultato efficace per migliorare le performance complessive delle ASL. Nel 2015 gli indicatori di performance a livello nazionale sono molto buoni, comparati a indagini simili. Ad oggi, infatti, con il dataset 2015 ancora non definitivo, il tasso di risposta è dell'86%, quello di rifiuto del 10%.

Network

- *Formazione.* Sono stati organizzati 2 workshop, accreditati ECM, rivolti ai Coordinatori/Referenti regionali. Il primo incontro, 8-9 aprile, è stato dedicato alla presentazione del nuovo strumento di diffusione dei risultati PASSI sul web (Passionline) per illustrarne le potenzialità, la flessibilità e la ricchezza di dati che è in grado di offrire. Inoltre sono state condivise alcune novità relative al rilascio di nuovi strumenti di lettura ed elaborazione dati sul portale Passidati ad accesso riservato alla rete dei Coordinatori/Referenti regionali e aziendali.

Il II workshop organizzato l'11 dicembre è stata l'occasione per fare il punto sullo stato dell'arte delle attività 2015, condividere la programmazione delle attività 2016 e presentare la versione del nuovo questionario 2016.

- *Collaborazione con gruppi/centri di competenza e approfondimenti tematici.* Sono proseguite le collaborazioni con: l'Osservatorio Nazionale Screening; IGEA sul Diabete; AIE e AGENAS su disuguaglianze di salute ed effetti della crisi economica sulla salute; CPO Piemonte e ISPO Toscana su fumo; SIPREC su malattie cerebro e cardiovascolari; Medici del lavoro, Epi Piemonte e CeRIMP su salute occupazionale; GARD su malattie respiratorie croniche; INAIL su incidenti domestici e promozione di salute nei luoghi di lavoro; ISTAT studi di validazione con Indagine Multiscopo; WHO su Salute della popolazione straniera in Italia. Tali proficue collaborazioni rappresentano il riconoscimento in ambito professionale e scientifico dei dati PASSI rafforzandone l'attendibilità e quindi la spendibilità per l'azione; hanno dato modo di partecipare con i dati PASSI a convegni e corsi/seminari organizzare da questi gruppi/centri di competenza.

Comunicazione dei risultati

- *Website.* Sul website dedicato a PASSI <http://www.epicentro.iss.it/passi/> nel corso del 2015 è stato rilasciato il nuovo sistema Passionline, un sistema che ha reso molto più fruibili i risultati della sorveglianza PASSI, arricchiti di grafici, tabelle e approfondimenti mai pubblicati prima. In particolare sono stati pubblicati i dati relativi alla rilevazione 2014 per oltre 20 sezioni tematiche (circa 70 pag web per ogni sezione), corredati di grafici (scaricabili in diverse versioni), tabelle e commenti, arricchite di analisi delle serie storiche, per gli indicatori per i quali è possibile, rappresentazioni geografiche di indicatori grezzi e standardizzati e altre modalità di rappresentazioni grafiche per il confronto fra dati regionali (*spine chart*).

Lo stesso sito ospita anche contributi e approfondimenti su tematiche particolari o di interesse nazionale elaborate a partire dai dati PASSI, fra le quali: l'uso della e-cigarette in Italia; schede tematiche su fumo, alcol e obesità pubblicate in occasione delle giornate

Rapporti ISTISAN 16/17

mondiali dedicate a questi temi. Inoltre, questo website ospita contributi e articoli scientifici pubblicati su riviste scientifiche nazionali e internazionali sui risultati PASSI e le relazioni presentate a convegni e conferenze nazionali/internazionali ma anche i contributi PASSI dal territorio (ASL e regioni).

- *Regioni e Ministero: gli indicatori PASSI per i PRP e l'indicatore di prevenzione LEA su stili di vita.* Ogni anno ad aprile vengono prodotti e rilasciati alle Regioni tutti gli indicatori PASSI e PASSI d'Argento presenti nei Piani Regionali della Prevenzione (PRP). Quest'anno in particolare sono anche stati prodotti per ogni regione dei report con approfondimenti sugli indicatori di fonte PASSI e Passi d'Argento (inseriti nel nuovo PNP 2014-2018) come supporto alle regioni per la stesura dei loro PRP; i report sono stati distribuiti alla rete dei referenti regionali delle sorveglianze e alla comunità coinvolta nella stesura dei Piani regionali, nonché al Ministero della Salute.

Nel corso del biennio 2013-2014 il coordinamento nazionale PASSI è stato impegnato, in collaborazione con ISTAT e su mandato del Ministero della Salute, alla definizione di un indicatore di prevenzione sugli stili di vita, inserito nella nuova griglia LEA. Nel corso del 2015 è stato fornito al Ministero la stima di questo indicatore, declinato per tutte le regioni, relativamente agli anni 2013 e 2014.

- *Comunicazione scientifica.* Diversi i contributi su riviste scientifiche e partecipazione a convegni nazionali/internazionali, fra i quali:
 - 1 articolo internazionale su *Preventing Chronic Disease* su Depressione.
 - 1 monografia WHO (su Salute dei Migranti).
 - 4 contributi su "Numeri come Notizie" di E&P (stili di vita e lavoro manuale, il contributo di PASSI al Piano nazionale della prevenzione, lo *screening* colo rettale e le disuguaglianze socio-economiche, l'e-cigarette).
 - 1 contributo su supplemento di E&P dedicato a Osservatorio Nazionale Screening.
 - 3 contributi su Osservasalute (sugli screening spontanei).
 - 1 contributo su BEN (screening).
 - 1 contributo su rapporto Istisan (su profilo di salute nella regione Campania).
 - partecipazioni a convegni/congressi nazionali e internazionali, con comunicazioni orali e poster su varie tematiche affrontate con PASSI: AIE, ONS, EUSPR.

Attività programmata 2016

Il sistema informativo

- Rilevazione e monitoraggio
Obiettivo per il 2016 è garantire e mantenere le buone performance raggiunte in termini di estensione e qualità della rilevazione, con interventi mirati ad assicurare la massima partecipazione delle ASL con campioni aziendali, sebbene la sostenibilità della sorveglianza a livello locale determinata da diversi fattori (organizzativi, politici ed economici) su cui il coordinamento centrale non può agire, rappresenta in alcuni casi una criticità.

Il network

- La formazione
Previsti 2 workshop, accreditati ECM, rivolti ai Coordinatori/Referenti regionali della rete PASSI e PASSI d'Argento.
Collaborazione con gruppi/centri di competenza e approfondimenti tematici
Continueranno le collaborazioni con: l'Osservatorio Nazionale Screening; IGEA; AIE; CPO Piemonte e ISPO; SIPREC, Medici del lavoro; GARD; INAIL.

Rapporti ISTISAN 16/17

La comunicazione dei risultati

– Website

Il sito web è in continua evoluzione e implementato in continuo con nuovi materiali relativi ad approfondimenti tematici, materiali e risultati presentati a convegni di interesse nazionale e internazionale, e materiali provenienti da ASL/Regioni, aggiornati con i dati più recenti della raccolta dati 2015. Si prevede inoltre di concludere la messa a sistema del *Passionline*, descritto in precedenza, per la pubblicazione anche dei risultati a carattere più strettamente locale (regionale e aziendale) al fine di facilitare ulteriormente i coordinatori locali nella diffusione e comunicazione dei risultati della sorveglianza ai decisori politici. I criteri di accesso a questi risultati locali verranno definiti e concordati con la rete dei Referenti/coordinatori regionali in occasione degli incontri ad essi dedicati.

– Regioni e Ministero: gli indicatori PASSI per i PRP e l'indicatore di prevenzione LEA su stili di vita

Continua l'impegno a fornire ogni anno alle regioni gli indicatori aggiornati inseriti nei PRP di fonte PASSI e Passi d'Argento e a fornire al Ministero l'indicatore LEA della prevenzione declinato per ogni regione, aggiornato con i dati dell'ultima rilevazione.

– Comunicazione scientifica

Continua l'impegno alla stesura dei contributi (4 annui) sulla rubrica "Numeri come Notizie" di E&P e alla stesura dei Rapporti ONS sugli screening e ai contributi di Osservasalute. In fase di realizzazione il contributo ad una monografia dedicata al Diabete e alcuni articoli da sottoporre a riviste scientifiche. In programma anche la partecipazione a convegni nazionali e internazionali a carattere scientifico e dedicati alla sanità pubblica.

Il volo di Pegaso

Dal 2008, il CNMR promuove il Concorso artistico-letterario "Il Volo di Pegaso. Malattie rare: parole e immagini". Obiettivi principali di questa attività di sensibilizzazione sono: i) promuovere e diffondere la conoscenza delle malattie rare e ii) fornire uno spazio di espressione e visibilità per le persone con malattie rare, così come per tutti i cittadini che intendono partecipare.

Ogni anno gli organizzatori propongono un tema legato al mondo delle malattie rare: il concorso è aperto a tutti e chi intende partecipare può presentare un'opera nelle sezioni previste (es. narrativa, poesia, arti visive), che sono valutate da giurie indipendenti. Isolamento e abbandono, indifferenza, ma anche forte volontà e coraggio, condivisione e tolleranza: molteplici e diversi sono le emozioni, i sentimenti, i vissuti che le opere in concorso veicolano.

Per ogni edizione è organizzata una cerimonia di premiazione e un'esposizione delle opere in ISS, che hanno luogo in occasione della Giornata Mondiale delle Malattie Rare (ultimo giorno di febbraio), ed è elaborato e pubblicato un catalogo delle opere.

Tramite i *social network* dedicati e nel sito web (www.iss.it/pega) sono disponibili informazioni per ciascuna delle edizioni realizzate e per l'ultima in programma: regolamento per partecipare, catalogo delle opere, giuria e vincitori.

Resoconto attività 2015

Lanciato dal CNMR nel 2008 per stimolare una sempre maggiore attenzione sulle malattie rare e sui loro complessi bisogni, il Concorso artistico-letterario "Il Volo di Pegaso" negli anni

Rapporti ISTISAN 16/17

ha riguardato diverse espressioni di arte, immaginandole come declinazioni di una sensibilità soggettiva che si confrontava con l'idea di malattia rara. In ogni edizione è proposto un tema centrale, una frase o una parola che sia da stimolo per elaborare immagini o racconti in relazione al vissuto della malattia. Le premiazioni dei vincitori sono inserite all'interno dell'evento che annualmente il CNMR organizza per celebrare la Giornata mondiale di sensibilizzazione delle malattie rare (fine febbraio).

Nel 2015 sono state realizzate le seguenti attività:

- progettazione e realizzazione della premiazione della VII edizione, tema “Vivere per raccontare. Raccontare per vivere”. A condurre la cerimonia, tenutasi nell'Aula Pocchiarini dell'ISS il 27/2/2015 e trasmessa in diretta streaming sul sito del Sole 24OreSanità, l'attore Pino Insegno che ha consegnato a ciascun vincitore un'opera ad edizione limitata del Maestro Ermenegildo Pannocchia intitolata “Dualità”;
- progettazione e pubblicazione del catalogo “Settimo concorso artistico-letterario “Il Volo di Pègaso. Raccontare le malattie rare: parole e immagini. Vivere per raccontare. Raccontare per vivere”;
- progettazione e realizzazione di una mostra per ripercorrere la storia del concorso. È stata esposta, infatti, una selezione di opere in concorso dalla I alla VII edizione, presso il Centro Giovanile Giovanni Paolo II (vicolo del Grottino 3b, Roma), all'interno della cripta della Basilica dei Santi Ambrogio e Carlo al Corso, dal 9 al 20 marzo 2015;
- è stata progettata e bandita la VIII edizione del Concorso dal tema ispirato alla frase di Thomas Mann “Le avversità possono essere delle formidabili occasioni”. Per la prima volta il concorso gode della partnership de “Il Cantiere teatrale - Laboratorio di Arti Sceniche”, che ha il compito di trasformare l'opera vincitrice in un testo drammaturgico e portarla in scena. Sono stati aperti, inoltre, un account Twitter (@concorsopegaso) e uno Facebook (Il Volo di Pegaso) per potenziare la divulgazione delle informazioni e delle novità legate al concorso o ad argomenti ad esso collegati.

Attività programmata 2016

Progettazione 2016

- Organizzazione della premiazione della VIII edizione del concorso all'interno del convegno di celebrazione della IX Giornata delle malattie rare. La premiazione sarà condotta dall'attrice Francesca Reggiani;
- progettazione e pubblicazione del catalogo online della VIII edizione del concorso;
- organizzazione e realizzazione dello spettacolo teatrale ispirato al racconto vincente della VIII edizione del concorso, in collaborazione con “Il Cantiere teatrale - Laboratorio di Arti Sceniche” e con la casa di produzione cinematografiche “Frog and Roll”;
- progettazione, organizzazione e promozione della IX edizione del concorso (2016/2017), inclusi l'allestimento di una mostra d'arte con opere selezionate del concorso in collaborazione con l'Ufficio Stampa dell'ISS e con l'Associazione senza scopo di lucro *MatEr – Movie, Art, Technologies & Research*, presso la Loft Gallery Spazio MatEr, e una campagna di comunicazione dedicata.
- gestione dei canali di comunicazione social (Twitter e Facebook).

Rapporti ISTISAN 16/17

Incidenti in ambienti di civile abitazione

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

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

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

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

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

Alla luce dei finanziamenti previsti dalla Legge 493/1999, resi disponibili recentemente, nel corso del 2002 si attuerà la fase sperimentale di rilevamento a livello nazionale della mortalità e degli accessi al Pronto Soccorso.

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

Resoconto attività 2015

Il sistema SINIACA, in accordo con la propria mission, nel corso dell'anno 2015 si è occupato principalmente della sorveglianza degli infortuni domestici e dell'attuazione di progetti nazionali di promozione della salute mirati ai rischi principali d'incidente domestico sulla base delle evidenze prodotte dal sistema di sorveglianza.

Queste attività sono state svolte in stretto coordinamento con quelle del progetto *UE Bridge Health il Working Package WP-7 Injury Surveillance Platform*, di cui il SINIACA è partner country. Questo mediante il consolidamento del Sistema Informativo Nazionale sugli Incidenti in Ambienti di civile Abitazione (SINIACA ex art. 4 Legge 493/1999) e la sua integrazione nell'*Injury Database* europeo (IDB), in attuazione della raccomandazione del Consiglio dell'Unione Europea n. 2007/C 164/01 sulla prevenzione degli infortuni e la promozione della sicurezza.

Nel corso del 2015 le attività del progetto speciale SINIACA, previste dalla normativa vigente (Legge 493/1999), sono state svolte in sinergia con quanto previsto dal progetto nazionale CCM SINIACA-IDB integrandosi con i sistemi attivi a livello locale, secondo quanto previsto dal PNP 2014-2018, macro obiettivo 2.6: prevenire gli incidenti domestici e i loro esiti. Sono stati inclusi nella rete di sorveglianza i CAV partecipanti al SIEPI. Queste attività si sono svolte in stretto coordinamento con quelle dell'IDB detenuto dalla Commissione Europea, di cui il reparto è *National Database Administrator (NDA)* per l'Italia.

Nell'ambito di queste attività di sorveglianza degli incidenti e della violenza è stata sviluppata una rete campionaria di pronto soccorso ospedaliero di rilevazione degli infortuni domestici. La rete ha operato a due livelli: analitico e sintetico. Al primo livello una vasta rete di

Rapporti ISTISAN 16/17

ospedali distribuiti sul territorio nazionale ha rilevato con una codifica di elevato dettaglio le cause esterne di traumatismo o avvelenamento in ambito domestico (dinamica, ambiente, attività infortunato, prodotti coinvolti), in conformità con le linee guida della WHO sulla sorveglianza degli infortuni. Al secondo livello gli ospedali di intere Regioni campione hanno rilevato tutti gli accessi in pronto soccorso ospedaliero per incidente domestico e la diagnosi principale codificata in formato ICD-9-CM (*International Classification of Diseases 9th Revision - Clinical Modification*). Le casistiche rilevate a livello nazionale sono state verificate per qualità e convertite in formato europeo per la trasmissione dei dati ai competenti uffici della Commissione Europea (DG-SANCO).

Parallelamente, a supporto delle azioni centrali del Ministero della Salute per il PNP, a maggio 2015 è stato concluso un progetto dedicato alla prevenzione delle ustioni in età pediatrica (progetto PRIUS: PRevenzione Incidenti da Ustione in età Scolastica). Il progetto, dopo l'analisi epidemiologica, sulla base dei dati di sorveglianza SINIACA, dei principali gruppi di popolazione e fattori di rischio d'ustione ha portato allo sviluppo di un kit didattico-educativo mirato, mediante idonee tecniche di comunicazione visuale, al target dei bambini più piccoli delle scuole d'infanzia e primaria. Il kit è stato sperimentato e testato, con la collaborazione di una rete dei principali Centri Grandi Ustioni italiani (CGU), in una rete di scuole afferenti alle città sede di CGU.

Nell'ambito delle proprie competenze l'ISS ha fornito supporto tecnico e consulenza al Ministero della Salute sui temi degli incidenti domestici. Inoltre, è stata effettuata attività di promozione della salute sia mediante attività di formazione per formatori di I e II livello dell'SSN, sia mediante divulgazione dei risultati delle ricerche al pubblico sui siti tematici ISS della sicurezza stradale e domestica e attraverso i mass media.

Attività programmata 2016

Lo svolgimento delle attività del progetto speciale SINIACA permetterà all'ISS di adempiere ai compiti ad esso assegnati dall'art. 4 della legge 493/1999 di sorveglianza degli infortuni in ambienti di civile abitazione per il raggiungimento degli obiettivi di elaborazione e valutazione dei dati infortunistici, supporto alla redazione e alla valutazione di efficacia di piani di prevenzione per il contrasto dei rischi più gravi e diffusi, produzione di reportistica sui fenomeni infortunistici e i loro determinanti.

Inoltre, il progetto speciale SINIACA consentirà di dare attuazione alla raccomandazione del Consiglio dell'Unione Europea n. 2007/C 164/01, che prevede l'utilizzo dei dati esistenti a livello nazionale e locale in materia d'infortuni e lo sviluppo di sistemi di sorveglianza atti a fornire informazioni comparabili a livello europeo. Sarà possibile, al contempo, dare attuazione anche alle linee di supporto delle azioni previste nel macro obiettivo 2.6 (prevenire gli incidenti domestici e i loro esiti) del PNP 2014-2018. Questo nell'ambito delle attività dell'IDB europeo di cui l'ISS è NDA per l'Italia e di quelle del progetto europeo *Bridge Health*.

Nel 2016 saranno avviate le attività del progetto CCM-Ministero della Salute: "Promozione della sicurezza in età pediatrica secondo la vulnerabilità agli incidenti: sperimentazione di un modello educativo nelle scuole d'infanzia e primarie, basato sulle evidenze del soccorso pediatrico - SEPES (Sicurezza in Età Pediatrica Educazione a Scuola)". In questo progetto il reparto fornisce attività di supporto al coordinamento tecnico scientifico del medesimo al main partner IRCCS "Giannina Gaslini" di Genova.

Rapporti ISTISAN 16/17

Laboratori di riferimento nazionali e internazionali

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

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

In particolare, presso il Dipartimento SPVSA sono collocati due dei tre EURL di riferimento presenti in Italia:

- EURL for *Escherichia coli*, including *Verotoxigenic E. coli* (VTEC);
- EURL for *Chemical Elements in Food of Animal Origin* (CEFAO).

Questi operano su incarico della DG-SANCO della Commissione Europea, in base al Regolamento (CE) 882/2004.

A livello nazionale, presso il Dipartimento SPVSA sono collocati i LNR e i Centri di riferimento, istituiti dal Ministero della Salute, sia in applicazione del Regolamento (CE) 882/2004, che con specifici provvedimenti:

- LNR per le infezioni da *Escherichia coli*;
- LNR per il controllo della contaminazione virale dei molluschi bivalvi;
- LNR per il latte e i prodotti a base di latte;
- LNR per gli idrocarburi policiclici aromatici (IPA);
- LNR per gli additivi nei mangimi;
- LNR per i residui di farmaci veterinari in prodotti di origine animale;
- LNR per i metalli pesanti negli alimenti;
- LNR per le micotossine;
- LNR per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) degli animali;
- Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo (CNRB);
- LNR OGM ai sensi del Regolamento (UE) 1981/2006.

I laboratori di riferimento operano in conformità alla norma UNI EN ISO/IEC 17025 nell'ambito del Sistema di Gestione della Qualità del Dipartimento (n. accreditamento ACCREDIA 0779).

Laboratorio Europeo di Riferimento per gli Elementi Chimici in Alimenti di Origine Animale (EURL-CEFAO)

Il Laboratorio Europeo di Riferimento per gli elementi chimici in alimenti di origine animale (EURL-CEFAO), è responsabile per i residui del gruppo B3c elencati nella Direttiva 96/23/CE.

Dal 2004 l'EURL-CEFAO è accreditato secondo la norma ISO/IEC 17025 e, per fronteggiare più tempestivamente le necessità derivanti dall'aggiornamento della legislazione di riferimento (CR 1881/2006) o da problematiche emergenti, dal 2010 ha ampliato il suo accreditamento acquisendo lo "scopo flessibile".

Rapporti ISTISAN 16/17

I suoi compiti, definiti nell'art. 32 del Regolamento (CE) 882/2004, consistono principalmente nel fornire ai laboratori nazionali di riferimento dell'Unione Europea (EU LNR) dettagli sui metodi analitici, nell'organizzare prove valutative interlaboratorio (*Proficiency Test*, PT) e nel condurre training per personale degli LNR e/o esperti dei Paesi Terzi.

Per quanto riguarda lo sviluppo di metodi analitici nel laboratorio sono presenti tutte le principali tecniche analitiche del settore. Su richiesta o a seguito di problematiche emergenti, l'EURL distribuisce i propri metodi agli EU LNR in forma di linee guida.

Inoltre, l'EURL-CEFAO ha potenziato negli anni la sua attività di organizzatore di prove valutative interlaboratorio con l'intento di fornire al proprio network esercizi più attinenti alle analisi svolte dagli LNR rispetto a quelli commercialmente disponibili. Per svolgere al meglio tale attività ha sviluppato una notevole specializzazione nella preparazione di materiali nelle diverse forme fisiche (liquidi, liofilizzati o congelati) e con livelli di concentrazione degli analiti scelti in base a specifiche esigenze, a problematiche emergenti e/o ad esiti dei precedenti esercizi.

Dal 2010, il laboratorio è inoltre accreditato come PT provider in accordo con la ISO Guide 43-1 poi ISO/IEC 17043. Tale accreditamento ovviamente costituisce una ulteriore qualifica, e un valore aggiunto alle prove valutative in quanto organizzate secondo uno schema accreditato.

Negli ultimi anni la collaborazione con alcuni LNR nell'organizzazione di PTs si è accresciuta, infatti i campioni prodotti dall'EURL sono stati utilizzati dagli LNR italiano, francese e tedesco per organizzare prove valutative a beneficio dei propri laboratori ufficiali nazionali.

Un'altra grande parte del lavoro dell'EURL è dedicata al compito di fornire assistenza scientifica e tecnica alla Commissione Europea per pareri istituzionali su revisioni di limiti di legge per le combinazioni elementi/matrici di competenza, revisioni delle legislazioni e la valutazione del Piano Nazionale di Monitoraggio dei Residui annualmente presentato da ogni Stato membro.

Laboratorio Europeo e LNR per Escherichia coli

Le infezioni da *E.coli*-VTEC costituiscono un grave problema di sanità pubblica e sono incluse dalla UE nella lista ad elevata priorità delle zoonosi da sorvegliare e controllare (Direttiva 2003/99 EC sulla sorveglianza e il controllo delle zoonosi). Fin dagli anni '90, il Dipartimento SPVSA ha svolto un'intensa attività di ricerca, sorveglianza e controllo sulle infezioni da VTEC, sia in campo veterinario che medico. Nel 2006, il Dipartimento è stato designato dal Ministero della Salute quale LNR per questi patogeni e dalla Commissione Europea quale EURL per *E.coli*. Le attività includono la tipizzazione fenotipica degli stipti a fini diagnostici ed epidemiologici, la messa a punto di strumenti e metodi diagnostici innovativi per la diagnosi di infezione e la ricerca negli alimenti, l'organizzazione di prove inter-laboratorio a livello comunitario e nazionale. Le attività di sorveglianza includono la gestione del sistema nazionale di sorveglianza delle infezioni enteriche ENTER-NET, e la partecipazione a quello europeo, gestito dall'ECDC, come laboratorio di riferimento italiano per le infezioni da VTEC. I risultati della sorveglianza sono disponibili per la consultazione attraverso il portale WEB dell'ISS. In ambito veterinario vengono condotti studi sulla prevalenza dei VTEC nelle popolazioni animali e nei prodotti di origine animale, insieme alla tipizzazione molecolare dei ceppi isolati. Tali studi forniscono le informazioni di base per tracciare le principali vie di trasmissione dell'infezione lungo la filiera di produzione degli alimenti.

Il laboratorio partecipa alla attività del Registro Nazionale della Sindrome emolitico uremica, grave complicanza pediatrica delle infezioni da *E.coli*-VTEC, collocato presso il Dipartimento SPVSA che, in questo ambito, funge da "cerniera" tra medicina umana e medicina veterinaria.

Rapporti ISTISAN 16/17

LNR per il controllo delle contaminazioni virali dei molluschi bivalvi

Designato nel 2002 in applicazione del Regolamento (CE) 882/2004, il LNR per il controllo delle contaminazioni virali dei molluschi bivalvi svolge le seguenti attività:

- coordinamento dei laboratori che effettuano i controlli virologici dei molluschi bivalvi;
- assistenza alle autorità competenti dello Stato membro nell'organizzazione di un sistema di monitoraggio per le contaminazioni virali dei molluschi bivalvi;
- organizzazione di saggi comparativi per i laboratori di controllo ufficiale relativamente ai parametri virologici nei molluschi, fornitura di materiali di riferimento per i saggi analitici e formazione del personale dell'SSN;
- assistenza ai laboratori di controllo sugli aspetti tecnici e metodologici delle analisi virologiche nei molluschi;
- disseminazione delle informazioni provenienti dall'*EURL-Cefas (Centre for Environment, Fisheries and Aquaculture Science - UK)*;
- collaborazione con i laboratori dell'SSN e con il Laboratorio Europeo di Riferimento.

Attività svolta nel 2015:

- Partecipazione all'incontro annuale degli LNR per il controllo delle contaminazioni batteriche e virali nei molluschi (Nantes, 20-22.05.2015).
- Organizzazione dell'incontro annuale dei Laboratori operanti nel controllo ufficiale dei molluschi bivalvi (Roma, 16.06.2015).
- Partecipazione ai PT organizzati dal EURL-Cefas per la determinazione dei virus nei molluschi (2 distribuzioni per un totale di 8 campioni analizzati con metodo quantitativo per 3 differenti analiti).
- Organizzazione di un PT per i laboratori italiani che effettuano controllo ufficiale dei molluschi (1 distribuzione per un totale di 6 campioni da analizzare per 3 differenti analiti; 12 laboratori partecipanti).
- Richiesta di parere all'ISS sulla gestione della contaminazione da Norovirus in molluschi bivalvi.
- Partecipazione al Gruppo di lavoro interdipartimentale per le indagini relative alla presenza di virus dell'Epatite A in molluschi bivalvi prodotti nei Comuni di Bacoli (NA) e Pozzuoli (NA) costituito dal Commissario dell'ISS a seguito della richiesta della Regione Campania di supporto tecnico-scientifico nell'indagine delle positività da Epatite A riscontrate nel corso di controlli nei due Comuni citati. Nel corso di tale attività l'LNR ha eseguito l'analisi di 308 campioni, la caratterizzazione genetica del virus HAV in alcuni dei campioni positivi, ha partecipato alle riunioni di coordinamento convocate dal Ministero della Salute e all'elaborazione dei report.
- Partecipazione del responsabile del LNR agli incontri preparatori per la stesura del protocollo tecnico per la *survey* armonizzata europea sulla presenza di Norovirus nelle ostriche (*Technical specifications for the baseline survey of norovirus in oysters* mandato EFSA-Q-2015-00455).
- Partecipazione in qualità di esperto del responsabile dell'LNR agli incontri del WG EFSA per la stesura dell'Opinione Scientifica *Evaluation of heat treatments, different from those currently established in the EU legislation, that could be applied to live bivalve molluscs from B and C production areas, that have not been submitted to purification or relaying, in order to eliminate pathogenic microorganisms (EFSA Journal 2015;13(12):4332 [76 pp.]*).
- Partecipazione in qualità di esperto del responsabile dell'LNR agli incontri del CEN/TC275 WG 6 TAG4 per la revisione della norma ISO/TS 15216-1:2013 per la determinazione quantitativa di HAV e Norovirus nei molluschi.

Rapporti ISTISAN 16/17

Attività programmata per il 2016:

- partecipazione all'incontro annuale degli LNR per il controllo delle contaminazioni batteriche e virali nei molluschi (Berlino, 25-27.05.2016).
- Organizzazione dell'incontro annuale dei Laboratori operanti nel controllo ufficiale dei molluschi bivalvi (data da stabilirsi).
- Partecipazione ai Proficiency Test organizzati dal EURL-Cefas per la determinazione dei virus nei molluschi.
- Organizzazione di un PT per i laboratori italiani che effettuano controllo ufficiale dei molluschi.
- Partecipazione all'organizzazione delle attività relative alla *EU baseline survey of Norovirus in oysters*, con le seguenti attività: i) partecipazione agli incontri preparatori a livello nazionale, ii) partecipazione al workshop EFSA per la formulazione del piano di campionamento e per la gestione dei dati, iii) esecuzione delle analisi nell'ambito della survey.

LNR per il latte e i prodotti a base di latte

L'LNR, istituito dal 1997 con il DPR n. 54, opera secondo i compiti identificati nell'art.33 del Regolamento (CE) 882/2004.

Collabora con il Laboratorio Comunitario di Riferimento per il latte e i prodotti a base di latte (EURL-MMP) e fornisce supporto tecnico scientifico alle strutture periferiche dell'SSN relativamente alla elaborazione e diffusione delle rette uniche di conversione per la numerazione della carica batterica totale nel latte di diverse specie animali (bovino, ovino e caprino) secondo il Regolamento (CE) 853/2004 e il Regolamento (CE) 1664/2006.

Nel 2015 ha verificato, tramite un circuito a livello nazionale, lo stato di taratura degli strumenti a citometria di flusso utilizzati per la suddetta prova nel latte bovino. Ha organizzato, in collaborazione con il Centro di Referenza Nazionale per la Qualità del Latte Bovino e l'EURL-MMP un circuito a livello europeo coinvolgendo 17 NRLs-MMP per la definizione del titolo di un materiale di riferimento prodotto in Italia (CRNQLB) per la determinazione della fosfatasi alcalina nel latte. Collabora con l'LNR per i residui di antibiotici (B1) nell'ambito del quale, nel 2015, ha coordinato l'attività di raccolta dei dati per l'indagine per questionario avviata dal Laboratorio Comunitario di Riferimento di Fougères relativamente ai metodi di screening per il controllo dei residui di antibiotici in latte, uova, miele e prodotti di acquacoltura.

Programmazione attività LNR latte e prodotti a base di latte per il 2016:

- organizzazione del workshop 2016 - LNR latte e prodotti a base di latte.
- Avvio dei lavori per la elaborazione di una retta di conversione per la CBT specifica per latte bufalino.
- Organizzazione di un circuito nazionale per la titolazione di un materiale di riferimento per la M1 nel latte (in collaborazione con LNR micotossine).
- Organizzazione di una PVI per la ricerca di residui di antibiotici nel latte.
- Partecipazione al workshop 2016 organizzato da EURL-MMP per gli LNR per il latte.
- Partecipazione alle diverse attività dell'EURL-MMP (revisione norme del settore, trasmissione dati per elaborazioni a livello centralizzato, diffusione questionari nella rete degli IZS, partecipazione gruppi di lavoro).

LNR sugli Idrocarburi Policiclici Aromatici

L'attività del Laboratorio Nazionale di Riferimento è incentrata sui seguenti compiti:

- assistere i laboratori nazionali per il controllo ufficiale degli alimenti con lo sviluppo e la validazione di metodi analitici per la determinazione degli IPA in matrici alimentari;
- organizzare circuiti inter-laboratorio;

Rapporti ISTISAN 16/17

- contribuire ad armonizzare il controllo ufficiale anche mediante la creazione di un database usufruibile dai laboratori ufficiali per il controllo degli alimenti;
- contribuire a coordinare e promuovere campagne di monitoraggio per la determinazione degli IPA negli alimenti.

Tale attività fa riferimento al Regolamento della Commissione Europea n. 1881/06/CE che fissa livelli massimi di benzo(a)pirene (BaP) in alcuni alimenti, al Regolamento della Commissione Europea 333/07/CE che stabilisce i criteri per il campionamento e le analisi di BaP negli alimenti e alla Raccomandazione della Commissione Europea 108/05/CE che richiede ulteriori dati sui livelli di IPA in alcuni alimenti.

LNR per gli additivi nei mangimi

Il Laboratorio Nazionale di Riferimento svolge una duplice attività in ottemperanza a due differenti regolamenti comunitari.

L'LNR per gli additivi nei mangimi è stato istituito dal Ministero della Salute nel 2009 con i compiti identificati nell'art.33 del Regolamento CE 882/2004.

In tale ambito l'LNR svolge attività di coordinamento tecnico-scientifico, formazione e aggiornamento del personale dei laboratori ufficiali di controllo nazionali (IZS), di supporto (consulenza/pareri/gruppi di lavoro) al Ministero della Salute relativamente alle questioni inerenti gli additivi nei mangimi. Mantiene contatti diretti con l'EURL-FA (IRMM - Geel, Belgio) partecipando ad incontri organizzati dall'EURL-FA (Official Control).

In accordo al Regolamento CE 1831/2003 e al Regolamento CE 378/2005 (che lo designa), l'LNR è parte del "Consortium" degli LNR con funzione di supporto all'EURL-FA (*Authorisation*) (IRMM - Geel, Belgio) nella valutazione dei metodi analitici proposti dalle Ditte nei relativi *Feed Additive Dossier* per la richiesta di autorizzazione alla commercializzazione di un additivo per mangimi. In quest'ambito l'LNR partecipa ad incontri organizzati dall'EURL-FA a cui partecipano tutti gli LNR.

- Incontri/riunioni tecnico-operative, workshop, organizzati con l'EURL di competenza all'estero e in Italia:
 - 15th *Workshop of the EURL-FA Authorisation and the Consortium of NRLs*, 16-17 novembre 2015, Geel, Belgio.
 - 4th *Workshop of the EURL-FA Control and the Consortium of NRLs*, 17-18 novembre 2015, Geel, Belgio.
 - Valutazione di 3 "Relazioni iniziali" dell'EURL-FA in merito ai metodi analitici proposti dalle ditte richiedenti l'autorizzazione per la messa in commercio di additivi ad uso zootecnico.
- Partecipazione diretta a PT:
 - Partecipazione al PT per la determinazione di coccidiostatici nei mangimi, organizzato da DUCARES/KDLL (Kwaliteitsdienst Landbouwkundige Laboratoria) (Olanda) – marzo 2015; esito positivo.
- Incontri tecnico-operativi organizzati con i laboratori, corsi di formazione, workshop:
 - corso di formazione itinerante II edizione, gestione del *carry-over* da coccidiostatici e farmaci nel settore mangimistico: procedure basate sui principi HACCP e relativi controlli ufficiali. Corso organizzato da Ministero della Salute, ISS e C.Re.A.A.. Legnaro (PD), 5 e 6 febbraio 2015. Destinatari Laboratori SSN.
 - corso di formazione itinerante III edizione, gestione del *carry-over* da coccidiostatici e farmaci nel settore mangimistico: procedure basate sui principi HACCP e relativi controlli ufficiali. Corso organizzato da Ministero della Salute, ISS e C.Re.A.A.. Palermo, 26 marzo 2015. Destinatari Laboratori SSN.
 - Corso di formazione itinerante IV edizione, gestione del *carry-over* da coccidiostatici e farmaci nel settore mangimistico: procedure basate sui principi HACCP e relativi

Rapporti ISTISAN 16/17

- controlli ufficiali. Corso organizzato da Ministero della Salute, ISS e CReAA. Torino, 22 aprile 2015. Destinatari Laboratori SSN.
- V workshop dei Laboratori Nazionali di Riferimento per Metalli Pesanti negli Alimenti e nei Mangimi e per gli Additivi nei Mangimi – Roma, 19-20 novembre 2015.
 - Informazioni trasferite ai laboratori incaricati del controllo ufficiale:
 - relazione al V workshop dei Laboratori Nazionali di Riferimento per Metalli Pesanti negli Alimenti e nei Mangimi e per gli Additivi nei Mangimi – Roma, 19-20 novembre 2015, dal titolo “Determinazione dei coccidiostatici autorizzati nei mangimi: esito del PT 2014 organizzato dal EURL-FA”.
 - Informazione (via e-mail) ai laboratori degli IZS della possibilità di partecipare al *Inter-comparison study for the determination of authorised carotenoids in feed at authorised levels* organizzato da EURL-FA control, marzo 2015;
 - Informative ricevute dall’EURL di competenza e inviate sia al Ministero della Salute che ai Laboratori Ufficiali:
 - relazioni al V workshop dei Laboratori Nazionali di Riferimento per Metalli Pesanti negli Alimenti e nei Mangimi e per gli Additivi nei Mangimi – Roma 19-20 ottobre 2015.
 - o Il PT EURL-HM-21: l’esperienza del laboratorio nazionale di riferimento per i metalli pesanti nei mangimi.
 - o Metalli negli alimenti e nei mangimi: aggiornamenti.
 - Pareri/consulenze, partecipazione a gruppi di lavoro prestatati all’Autorità competente per il controllo (Ministero, Regioni e ASL).
 - Parere su richiesta del Ministero della Salute in merito alla proposta di limiti di prestazione analitica per il controllo del *carry-over* nei mangimi del 10/4/2015.
 - Parere su richiesta dell’IZS delle Venezie in merito alla gestione del risultato di un campione contaminato con narasin del 10/11/2015.
 - Parere su richiesta del Ministero della Salute in merito al *working paper of the proposal for a regulation on medicated feed – New proposal for carry-over limits* del 02/11/2015.
 - Parere su richiesta dell’IZS delle Venezie in merito alla gestione del risultato di un campione contaminato con enrofloxacin del 25/11/2015.
 - Consulenza PNAA - Programmazione dei controlli ufficiali sui mangimi anno 2016, richiesta valutazione dati - inviata via e-mail il 24/11/2015 dal Ministero della Salute.
 - Riunioni
 - 09/4/2015: Riunione tecnica Mangimi presso Ministero Salute PNR 2015.
- Attività programmata per il 2016:*
- Partecipazione al workshop annuale dell’EURL di riferimento.
 - Organizzazione di incontri tecnico-scientifici con i Laboratori operanti nel controllo ufficiale.
 - Partecipazione ai PT organizzati dagli EURL di riferimento.
 - Valutazione dei dossier trasmessi dalla Commissione Europea.

LNR per i residui di farmaci veterinari in prodotti di origine animale

Il Laboratorio Nazionale di Riferimento svolge le attività previste dalla normativa comunitaria sui residui di tutte le sostanze farmacologicamente attive utilizzate legalmente e illegalmente negli allevamenti di animali da reddito. In particolare si occupa delle sostanze ad effetto anabolizzante e sostanze non autorizzate (Cat. A), le sostanze antibatteriche (Cat. B1), altri prodotti medicinali veterinari (Cat. B2) e altre sostanze e agenti contaminanti per l’ambiente quali elementi chimici e micotossine (Cat. B3b e B3d) come elencate nell’allegato 1

Rapporti ISTISAN 16/17

del DL.vo 336/1999 (*Gazzetta Ufficiale* 230 del 30.9.99, recepimento della direttiva 96/23/EC del 29.4.96). Le attività includono: sviluppo e validazione di metodi di screening, post-screening e conferma per l'analisi di farmaci ad attività antibatterica, di altri farmaci in alimenti di origine animale; assistenza al Ministero della Salute nella stesura annuale dei Piani Nazionali Residui di cui all'art. 13 del citato DL.vo 336; coordinamento delle attività tecnico-scientifiche dei laboratori dell'SSN; formazione del personale di laboratori ufficiali.

Collabora con i diversi Laboratori Europei di Riferimento anche attraverso la partecipazione a riunioni periodiche e gruppi di lavoro.

Attività svolta nel 2015

- Incontri, riunioni tecnico-operative, workshop, organizzati dall'EURL di competenza all'estero e in Italia:
 - partecipazione all'*EURL Workshop* 2015 1-3 giugno 2015, BVL Berlino.
 - Partecipazione all'*EURL annual meeting and workshop, EURL for veterinary drug residues*, 8-10 giugno 2015, RIKILT Wageningen, (Olanda).
 - Partecipazione all'*Expert Committee meeting on veterinary residues* 23 giugno 2015, Bruxelles (Belgio).
- Elaborazione di commenti e/o pareri a dossier in trattazione svolti per il proprio EURL;
 - o Richiesta congiunta da parte degli EURL residui per la revisione della Decisione 657/2002/CE con invio di questionario del 25/8/2015.
- Partecipazione ai PT organizzati dagli EURL di competenza (Tabella 21).

Tabella 21. Partecipazione a Proficiency Test organizzati dagli EURL di competenza

Organizzatore/Circuito	Anno	Matrice	analiti	Esito
EURL-RIKILT	2015	urina	RALs	Positivo
EURL-RIKILT	2015	urina	Steroidi	Positivo
EURL-BVL	2015	urina	Beta agonisti	Positivo
EURL-BVL	2015	latte	AINS	Positivo

- Incontri tecnico-operativi organizzati con i laboratori
 - Ministero Salute. 10 marzo 2015: PNR 2015. Destinatari Ministero Salute e Laboratori.
 - ISS, 19-20 ottobre 2015: predisposizione del PNR 2016, discussione del Questionario in merito alla revisione della Decisione 657/2002, sistema alternativo di validazione. Destinatari Ministero Salute e Laboratori.
 - Ministero Salute. 5 Incontri (06/3/2015, 19/3/2015, 25/3/2015, 2/10/2015, 2/11/2015) tecnico predisposizione PNR 2015. Destinatari Laboratori.
- Informazioni trasferite ai laboratori incaricati del controllo ufficiale
Sono state trasferite tutte le comunicazioni ricevute dai Laboratori europei attraverso incontri tecnici, il sito web e la casella di posta elettronica.
- Informative ricevute dall'EURL di competenza e inviate sia al Ministero della Salute che ai Laboratori Ufficiali:
 - presentazione durante le 2 riunioni con i Laboratori e Ministero Salute (esito riunioni Rikilt NL – Berlin D).
- Pareri/consulenze, partecipazione a gruppi di lavoro prestatati all'Autorità competente per il controllo (Ministero, Regioni e ASL).
 - Azienda USL di Piacenza indicazioni in merito ai dati riscontrati di prednisolone e prednisone in campione di urina bovina del 29/10/2015.
 - IZS Brescia Presenza di zeranolo e taleranolo in urina.

Rapporti ISTISAN 16/17

- IZSLER DL.vo 26/2014 Richiesta di valutazione tecnico-scientifica ai sensi dell'art. 31 comma 3 e 33 comma 2. "Produzione di tessuti e organi di suino con residui di boldenone da utilizzare come materiali di riferimento per *proficiency test*, circuiti interni ed esterni di laboratorio, biobanca.
- IZS Umbria - DL.vo 26/2014 Richiesta di valutazione tecnico-scientifica ai sensi dell'art. 31 comma 3 e 33 comma 2. "Effetto del desametasone a dosi anabolizzanti sulla morfologia e sul profilo di espressione del timo in vitelloni di razza chianina".
- Riunioni organizzate dall'LNR Residui (ISS-IZS-Ministero Salute)
 - 24 marzo 2015.
 - 16 settembre 2015
 - 4 novembre 2015 (Ministero-Regioni-IZS) "Predisposizione Piano Nazionale Residui 2016".

Attività programmata per il 2016:

- Partecipazione ai Workshop annuali degli EURL di riferimento.
- Organizzazione di incontri tecnico-scientifici con i Laboratori operanti nel controllo ufficiale.
- Partecipazione ai PT organizzati dagli EURL di riferimento.
- Gruppi di lavoro per la revisione delle linee guida sulla validazione dei metodi di screening e di conferma.

LNR per i metalli pesanti negli alimenti

Il Laboratorio Nazionale di Riferimento per i metalli pesanti negli alimenti è stato istituito nel 2010 con i compiti identificati nell'art. 33 del Regolamento CE 882/2004 che prevede, per ogni Stato membro, la nomina di LNR a supporto delle attività dei laboratori comunitari di riferimento indicati nel Regolamento CE 776/2006. I metalli pesanti sono disciplinati a livello comunitario dal Regolamento CE 1881/2006 e s.m. In tali normative sono definiti i limiti massimi consentiti nei prodotti alimentari di diversi contaminanti tra cui i metalli pesanti arsenico, cadmio, mercurio, piombo e stagno. La normativa comunitaria prevede inoltre, nel Regolamento CE 333/2007, le modalità con cui effettuare il campionamento dei prodotti alimentari da sottoporre al controllo e i requisiti dei metodi analitici utilizzati in tale attività.

Il LNR opera per formare e informare coloro che operano nei laboratori ufficiali di controllo nazionali, relativamente al proprio settore di competenza. A tale scopo mantiene strette relazioni con EURL-CEFAO, Roma; EURL-HM, IRMM, Geel, Belgio.

Il LNR opera al fine di coordinare le attività dei laboratori ufficiali responsabili delle attività analitiche organizzando anche test comparativi tra i laboratori nazionali. È inoltre compito del LNR offrire assistenza tecnico scientifica al Ministero della Salute per l'attuazione dei piani di controllo e per la risoluzione di specifiche questioni attraverso l'emissione di pareri.

Attività svolta nel 2015

- Partecipazione a Workshop organizzati dagli EURL di competenza.
- Commissione Europea, Brussels (BE), 28 e 29 settembre 2015. Annual Workshop dell'EURL for Heavy Metals in feed and food (EURL-HM).
- ISS, Roma, 5 e 6 ottobre 2015. *Annual Workshop dell'EURL for Chemical Elements in Food of Animal Origin* (EURL-CEFAO).
- ISS, Roma, 5 e 6 ottobre 2015. *Annual Workshop dell'EURL for Chemical Elements in Food of Animal Origin* (EURL-CEFAO).
- Partecipazione a Proficiency Test organizzati dagli EURL di competenza (Tabella 22).

Rapporti ISTISAN 16/17

Tabella 22. Partecipazione a *Proficiency Test* organizzati dagli EURL di competenza

Organizzatore	Circuito	Anno	Matrice	analiti	Esito
EURL-CEFAO	23rd PT	2015	Freeze-dried Fish	Total As, Cd, Pb, Hg	Positivo
EURL-CEFAO	22nd PT	2015	Powdered infant formula	As, Cd, Pb, Mo	Positivo
EURL-HM	20th PT	2015	Chocolate	As, Cd, Pb, Hg, i-As	Positivo

- Atti di coordinamento:
 - metodiche analitiche trasferite ai laboratori incaricati del controllo ufficiale
 - o Il metodo UNI CEN/TS 16731:2014 “Prodotti alimentari. Determinazione dei composti dell’arsenico reagenti all’idruro nel riso mediante spettrometria ad assorbimento atomico (AAS-idruro) in seguito ad estrazione acida” è stato illustrato ai laboratori incaricati del controllo ufficiale durante il Workshop 2015 (vedi nel seguito) nel corso della relazione “Regolamento 1006/2015/UE: approfondimenti in merito al controllo dei tenori massimi di arsenico inorganico”. È in corso l’accreditamento del metodo da parte dell’LNR.
 - o Preparazione della nota tecnica: “Metodo determinazione Cd, Pb in murici – preparazione aliquota corrispondente al Reg: 1881/06”. Inviata ai Laboratori per e-mail in data 30.06.2015.
 - Incontri tecnico-operativi, corsi di formazione, workshop
 - o Incontro *Validation of analytical methods: the revised Eurachem guide*, Roma, ISS, 21 gennaio 2015. Destinatari: personale degli enti pubblici che opera nell’ambito del controllo ufficiale degli alimenti e dei mangimi.
 - o Evento formativo “Piano nazionale riguardante il controllo ufficiale degli additivi alimentari tal quali e nei prodotti alimentari - Trasmissione dei risultati del controllo con il flusso NSIS” 18-19 giugno 2015. Destinatari: Operatori del controllo ufficiale.
 - o V workshop degli LNR per i metalli pesanti negli alimenti e nei mangimi e per gli additivi nei mangimi - Roma, ISS, 19-20 novembre 2015. Destinatari: personale degli enti pubblici che opera nell’ambito del controllo ufficiale degli alimenti e dei mangimi. Il programma dell’evento è disponibile sul sito del LNR (www.iss.it/meta).
 - Informazioni trasferite ai laboratori incaricati del controllo ufficiale:
 - o Comunicazione via e-mail in data 23/7/2015: “Modifica al Regolamento (CE) n. 1881/2006 che definisce i tenori massimi di alcuni contaminanti nei prodotti alimentari”.
 - o Richiesta di partecipazione alla indagine sulle prestazioni dei metodi di analisi dei metalli pesanti negli additivi alimentari mediante “Questionari sui metodi analitici inerenti le attività di determinazione dei metalli pesanti del Piano Nazionale Additivi Alimentari” agli enti pubblici che operano nell’ambito del controllo ufficiale. Inviata per e-mail il 4/8/2015 ai Laboratori
- Tramite sito web www.iss.it/meta:
 - Relazioni al V workshop dei Laboratori Nazionali di Riferimento per Metalli Pesanti negli Alimenti e nei Mangimi e per gli Additivi nei Mangimi – Roma 19-20 ottobre 2015.
 - Modifica al Regolamento (CE) n. 1881/2006 che definisce i tenori massimi di alcuni contaminanti nei prodotti alimentari. Data di pubblicazione: 30/6/2015.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Convegno Arsenico nelle catene alimentari – ISS, Roma, 4-5/6/2015. Data di pubblicazione: 17/3/2015.
- EFSA - valutazione del rischio per la salute umana relativamente alla presenza di nichel negli alimenti e nell'acqua potabile, 2015. Data di pubblicazione: 9/2/2015.
- EFSA - valutazione del beneficio del consumo di pesce e/o frutti di mare rispetto al rischio di esposizione a metilmercurio. Data di pubblicazione: 9/2/2015.
- *Validation of analytical methods: the revised Eurachem guide* - Rome, 21 January 2015. Data di pubblicazione: 2/1/2015.
- PT organizzati dall'LNR per i laboratori ufficiali
È stato sviluppato un applicativo informatico che consente la registrazione online dei partecipanti alle prove valutative, la trasmissione dei risultati e la disponibilità dei rapporti conclusivi sulle prove.
È stata organizzata una prova valutativa per la determinazione della concentrazione di As inorganico e delle concentrazioni totali di As, Cd, Hg, Pb nel cioccolato. Hanno partecipato 15 laboratori. I risultati preliminari sono stati presentati al workshop annuale. Tutti i laboratori che effettuano il controllo ufficiale hanno ottenuto esito positivo per l'elemento e matrice oggetto del controllo ufficiale (cadmio nel cioccolato).
- Pareri, consulenze, partecipazione a gruppi di lavoro prestati all'Autorità competente per il controllo (Ministero, Regioni e ASL)
 - Parere 8410/SVSA-AL.22: tenore massimo di alcuni metalli in molluschi gasteropodi. Richiesto da: Regione Emilia Romagna - Serv. Vet. e Igiene degli Alimenti.
 - Parere 4949/AMPP.IA.12 - SVSAEurocargo Venezia: richiesta valutazione esiti analisi su prodotti ittici. Richiesto da: Regione Toscana – Firenze.
 - Parere 21091/AMPP.IA.12 cpSVSA: richiesta pareri su utilizzo di un prodotto a base di fosfati e zinco per la passivazione di reti di distribuzione di acque potabili. Richiesto da: ASL Forlì.
 - Parere 22535/SVSA-AL.22: proposte di revisione dei tenori massimi di mercurio negli alimenti. Richiesto da: Ministero della Salute.
 - Parere 22580/SVSA-AL.22: presenza di mercurio nei pesci e negli altri prodotti ittici - valutazioni sui consumi. Richiesto da: Ministero della Salute.
 - Parere 26872/SVSA-AL.22: mercurio negli alimenti vegetali. Richiesto da: ASL Giulianova.
 - Parere 32421/SVSA-AL.22: tenore di cadmio in campione di farina di soia. Richiesto da: PA di Bolzano.
 - Partecipazione al gruppo di lavoro “Linea guida Campionamento Gasteropodi per determinazione di Cadmio e Piombo”, Ministero della Salute, in data 20/5/2015.

Attività programmata per il 2016

- Partecipazione ai workshop annuali degli EURL-CEFAO, Roma; IRMM, Geel, Belgio.
- Organizzazione dell'incontro annuale dei Laboratori operanti nel controllo ufficiale.
- Partecipazione ai PT organizzati dagli EURL-CEFAO, Roma; IRMM, Geel, Belgio.
- Organizzazione di due PT per i laboratori italiani che effettuano controllo ufficiale.

LNR per le micotossine

Il Laboratorio Nazionale di Riferimento per le Micotossine, come da regolamento CE/882/2004, svolge la propria attività con la finalità di i) formare e informare i Laboratori Ufficiali (LU) che operano sul territorio nazionale relativamente alle attività di controllo ufficiale effettuate sugli alimenti e sui mangimi per il controllo delle micotossine, ii) organizzare studi interlaboratorio, iii) supportare il Ministero della Salute nello sviluppo di

Rapporti ISTISAN 16/17

attività legate alla valutazione del rischio da micotossine derivante dal consumo di alimenti e mangimi.

Nel 2015, il LNR Micotossine ha svolto le seguenti attività:

- organizzazione del V Congresso Nazionale “Le micotossine nella filiera agro-alimentare”.
- Organizzazione di una riunione con il personale dei LU (IZS, ARPA, ASL) e del Ministero della Salute.
- Organizzazione di un PT relativo alla determinazione delle Fusarium tossine in campioni di farina di mais.
- Messa a punto e validazione di un metodo di analisi per la determinazione della ocratossina A in prodotti a base di carne suina, nell’ambito dello *EU Mandate For Standardisation*.
- Partecipazione ai PT proposti dall’EURL – Micotossine.

Nel 2016, l’LNR ha programmato lo svolgimento delle seguenti attività:

- organizzazione di due riunioni annuali con i LU, come deciso nella riunione svoltasi nel 2015.
- Finalizzazione dello studio di validazione interlaboratorio del metodo di analisi per la determinazione della ocratossina A in prodotti a base di carne suina.
- Organizzazione di un PT in collaborazione con il LNR-Latte dell’ISS e l’IZS dell’Abruzzo e Molise, per la determinazione dell’AFMI in campioni di latte.
- Organizzazione per la rete LU di due PT, uno per lo zearalenone nell’olio di mais e uno per la citrinina negli integratori alimentari.
- Partecipazione alle riunioni a Geel (Belgio) dell’EURL.
- Corso di formazione per la rete LU per una corretta interpretazione e svolgimento delle attività che fanno capo al nuovo Piano Nazionale di Controllo delle Micotossine nei Prodotti Alimentari (PNCMA).

LNR per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) degli animali

La scrapie, EST, propria dei piccoli ruminanti e ampiamente diffusa in Italia, si è aggiunta alla BSE tra le malattie ritenute di interesse prioritario per l’UE (Regolamento (CE) 999/2001). Accanto ai test rapidi, la sorveglianza delle EST dei piccoli ruminanti (Regolamento (CE) 36/2005) prevede la conduzione di approfondimenti analitici mirati alla caratterizzazione dei ceppi di prione e allo studio del gene della proteina prionica di tutti i casi di EST confermati. La sorveglianza della BSE nella popolazione ovi-caprina europea e ha portato all’identificazione in Francia e Regno Unito dei primi casi di BSE in due capre. Inoltre a fronte della scoperta di diversi ceppi di BSE bovina dal 2014 la sorveglianza prevede anche la tipizzazione dei ceppi da tutti i casi di EST bovina. La normativa ha introdotto ulteriori elementi di forte novità individuando nella selezione dei caratteri di resistenza genetica alle malattie da prioni l’asse portante delle strategie di profilassi e controllo di tali patologie negli ovini. La realizzazione dei piani di selezione genetica nei Paesi europei (Regolamento (CE) 999/2001) rappresenta una strategia innovativa e di enormi proporzioni nella gestione di una malattia trasmissibile. Tuttavia proprio in quanto ambiziosa e innovativa, tale strategia pone la necessità di accompagnare la sorveglianza ad un attento governo sanitario e ad una qualificata attività di ricerca. In quest’ambito il Decreto 25/12/2015, pubblicato in *Gazzetta Ufficiale* n. 21 del 27/01/2016, definisce le “Misure di prevenzione su base genetica per l’eradicazione della scrapie ovina classica, finalizzate all’incremento dell’allele di resistenza della proteina prionica (ARR) nell’intero patrimonio ovino nazionale” e attribuisce all’LNR specifiche competenze di governo sanitario.

Rapporti ISTISAN 16/17

CNR per il Botulismo

Nell'ambito delle attività di sorveglianza del botulismo umano, nel corso del 2015, il Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo (CNRB) ha ricevuto 29 segnalazioni di sospetti di botulismo e analizzato i campioni biologici/alimentari correlati ai casi sospetti, inviati principalmente dagli ospedali presso i quali è stato formulato il sospetto diagnostico. Sono inoltre stati studiati 5 focolai di botulismo animale che hanno coinvolto 2 cani, un asino e diverse specie di volatili. Nel corso del 2015, il CNRB ha collaborato con il RASFF del Ministero della Salute per la risoluzione di un'allerta regionale, scattata in seguito alla determinazione di clostridi solfito riduttori (sospettati di appartenere alla specie *Clostridium botulinum*) in una scatola di tonno di produzione industriale. Per la risoluzione di questa allerta si è inoltre reso necessario validare e accreditare il metodo per la numerazione dei clostridi solfito riduttori (ISO 15213:2003).

Nel corso del 2015 il personale del CNRB ha fornito assistenza per il management dei casi sospetti di botulismo umano e animale a diverse strutture dell'SSN, in particolare agli IZS. Sono stati inoltre forniti chiarimenti sulle metodiche analitiche che il Centro mette a disposizione dei laboratori pubblici coinvolti nella sorveglianza del botulismo umano e animale, nonché ceppi batterici e aliquote dell'antitossina trivalente (da utilizzare per la diagnosi dei casi di botulismo umano).

Continua ad essere attiva la collaborazione scientifica con il Centro Studi Militari dell'Esercito italiano per lo studio di tecniche biomolecolari per la tipizzazione dei ceppi di clostridi produttori di tossine botuliniche e per lo studio molecolare di alcuni ceppi di *C. botulinum* mediante tecniche di *Whole Genome Sequencing* e con il quale è attiva una collaborazione finanziata. Sono infine in atto collaborazioni scientifiche con il Dipartimento di Scienze degli Alimenti della Facoltà di Bioscienze Agroalimentari e Ambientali dell'Università degli Studi di Teramo e con il Dipartimento di Bioscienze dell'Università degli Studi di Padova. Nell'ambito delle attività in collaborazione con il MAE e della Collaborazione Internazionale, il personale del CNRB, designato come esperto per assistere il Segretario Generale per indagini relative al presunto uso di armi chimiche, tossiche e batteriologiche, ha partecipato alle riunioni del gruppo di lavoro. Per quanto riguarda il lavoro di ricerca, il CNRB ha attivi 2 progetti di ricerca corrente finanziati, in collaborazione con IZSVE e IZSPLV e ha pubblicato 5 lavori su riviste internazionali impattate. Inoltre, sono state effettuate presentazioni orali e presentati poster nel corso di convegni sia nazionali che internazionali.

Nell'ambito delle attività internazionali il CNRB collabora costantemente con:

- *Integrated Toxicology Division of Medical Institute of Infectious Diseases - United States Army (USAMRIID).*
- *CDC – Enteric Diseases Laboratory Branch – National Botulism Laboratory.*
- *FDA – Center for Food Safety and Applied Nutrition.*

Nel corso del 2015, le attività di collaborazione scientifica internazionale sono state ulteriormente implementate ed estese ai seguenti istituti:

- *Institute of Public Health M. Batut – Serbia*
- *Kimron Veterinary Institute, Department of Bacteriology and Mycology – Israele*
- *Veterinary and Food Institute, Department of molecular Biology – Slovakia*
- *Institute for Hygiene and Veterinary Public Health, Department of Microbiology – Romania*

Per quanto riguarda l'anno 2016, il CNRB proseguirà le sue attività di supporto diagnostico per le strutture di medicina umana e veterinaria dell'SSN; verranno accolte le richieste di fornitura di metodiche analitiche e di materiali di riferimento per la determinazione di tossine botuliniche e clostridi produttori di tossine botuliniche e verrà condotto un programma di

Rapporti ISTISAN 16/17

formazione del personale delle strutture di medicina umana e veterinaria dell'SSN coinvolte nel controllo e nella diagnosi di laboratorio dei casi di botulismo.

LNR OGM ai sensi del Regolamento UE 1981/2006

Il Reparto OGM e xenobiotici di origine fungina, già nominato Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) dal Regolamento (UE) 1981/2006, è stato confermato LNR anche nel nuovo regolamento 120/2014. I laboratori nazionali di riferimento OGM ai sensi della specifica normativa, costituiscono lo *European Network GMO Laboratories (ENGL)* che ha lo scopo di assistere l'EURL OGM nella verifica e nella validazione dei metodi di rilevazione OGM, e svolgono funzione di supporto tecnico scientifico per l'ottimizzazione e per l'armonizzazione a livello comunitario delle analisi OGM. Le attività di supporto tecnico vengono realizzate principalmente mediante l'elaborazione di linee guida realizzate da gruppi di lavoro *ad hoc* e la partecipazione a studi di validazione inter laboratorio.

Nel 2015 l'LNR-OGM ha partecipato ai due meeting annuali dell'EURL-OGM e a diversi gruppi di lavoro della rete ENGL finalizzati alla stesura e revisione dei seguenti documenti tecnici: *Sample Preparation Procedure* e *Method Performance Requirements*, che sono stati pubblicati nell'anno 2015.

Nel 2016 è prevista, nell'ambito ENGL, la pubblicazione di altri 2 documenti tecnici relativi all'attività dei gruppi di lavoro, Digital PCR e Update nei metodi, quest'ultimo coordinato dal Reparto. Si parteciperà, inoltre, a tutte le attività della rete dei laboratori del controllo ufficiale italiano e europeo.

Resoconto attività 2015

Nel corso del 2015, in base a quanto previsto dal Regolamento (CE) 882/2004, gli EURL hanno fornito assistenza scientifica e tecnica alla Commissione Europea e agli LNR, organizzato test comparativi e corsi di formazione.

In particolare l'EURL-CEFAO ha organizzato e gestito 2 circuiti interlaboratorio: 22° PT sulla determinazione di arsenico totale, cadmio, piombo e molibdeno in alimenti in polvere per infanzia basati su proteine animali e 23° PT sulla determinazione di arsenico, piombo e cadmio nel pesce. Questi esercizi, pur essendo principalmente dedicati agli LNR dell'UE, hanno visto la partecipazione anche di laboratori afferenti a Paesi terzi (Norvegia, Russia, Macedonia).

Le combinazioni matrice/elementi oggetto delle prove valutative sono state di estremo interesse per i partecipanti. In particolare il 22° PT ha fornito ai laboratori l'opportunità di verificare le prestazioni dei loro metodi analitici per la determinazione del cadmio in questa matrice subito dopo l'entrata in vigore della norma (CR 488/2014) che ne stabilisce il Tenore Massimo.

Dopo entrambi i PT, l'EURL-CEFAO ha svolto un'attenta azione di follow-up per i laboratori che hanno fornito prestazioni insoddisfacenti, effettuando visite presso due LNR e organizzando esercizi *ad hoc* allo scopo di fornire un concreto supporto tecnico.

Per quanto riguarda l'attività analitica svolta dall'EURL-CEFAO, questa è focalizzata su vari argomenti, affrontando diverse problematiche analitiche con l'intento di distribuire linee guida agli LNR.

Un risultato di particolare rilievo è stata la validazione di un metodo di speciazione dell'arsenico inorganico (iAs) in una matrice di interesse tossicologico (mitili). Il metodo è applicabile su campioni di routine (freschi) a differenza di altri metodi standard sviluppati su campioni liofilizzati. Lo sviluppo e successiva distribuzione agli LNR di tale metodo è stato un risultato particolarmente importante. Esso è infatti facilmente applicabile e non implica fasi di estrazione con apparecchiature particolarmente complesse.

Rapporti ISTISAN 16/17

L'EURL-CEFAO ha inoltre espletato il suo compito di supporto alla Commissione Europea e agli LNR emettendo pareri tecnici connessi a problematiche analitiche, opinioni relative a normative in via di revisione ed effettuando la valutazione annuale dei Piani Nazionali di Monitoraggio dei Residui per il gruppo di sostanze di competenza (elementi chimici).

In funzione del suo ruolo, l'EURL-CEFAO è stato chiamato a collaborare con gli altri EURL per i residui in relazione alla revisione della CD 657/EC. In tale ambito ha studiato e inviato un apposito questionario finalizzato a raccogliere le opinioni degli LNR del suo network su questo argomento. Un resoconto delle risposte pervenute, insieme alle informazioni ottenute dagli altri EURL dei residui, costituisce attualmente una base di lavoro per la CE in relazione alla revisione di questa importante normativa.

In merito agli LNR, nel 2015, questi hanno collaborato con gli EURL, coordinato le attività dei laboratori ufficiali nazionali, organizzato tra questi test comparativi, fornito assistenza tecnica e scientifica e trasmesso le informazioni fornite dagli EURL ai laboratori nazionali ufficiali e al Ministero della Salute, fornito supporto al Ministero della Salute per l'attuazione dei piani di controllo. Complessivamente, nel corso del 2015, sono stati analizzati dai Laboratori di Riferimento del Dipartimento SPVSA, oltre 1000 campioni, mediante metodiche di analisi microbiologiche, biomolecolari, genetiche, immunologiche e chimiche.

Funzionale alle attività dei Laboratori di Riferimento, è l'operatività di un Sistema di Gestione della Qualità (SGQ) conforme alla norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025. Nel 2011, il Dipartimento SPVSA ha ottenuto l'accreditamento per campo flessibile, consentendo in futuro una maggiore agilità nell'accesso all'accreditamento di alcune prove.

Poiché l'eccellenza scientifica costituisce il presupposto dell'attribuzione di un ruolo di riferimento e, nello stesso tempo, rappresenta il necessario sostegno della qualità delle funzioni di supporto al sistema, i Laboratori di Riferimento hanno continuato a perseguire una qualificata attività di ricerca anche nel 2015.

Sono state condotte ricerche sulla patogenesi, i meccanismi di trasmissione, i determinanti di patogenicità e l'epidemiologia di infezioni sostenute da agenti batterici, virali e da prioni, rientranti negli ambiti di competenza dei Laboratori di Riferimento. È stata svolta attività di sviluppo di metodologie diagnostiche e profilattiche innovative per il controllo di tali agenti. Sono stati condotti studi di tipizzazione dei microrganismi al fine di definirne l'epidemiologia e il potenziale zoonotico o di trasmissione inter-specifica.

Sono inoltre proseguite le ricerche mirate a garantire la sicurezza chimica e microbiologica degli alimenti. In particolare, sono stati condotti studi volti a valutare l'esposizione di gruppi particolarmente a rischio (es. pazienti celiaci) alle micotossine e sviluppati metodi di analisi per i residui di farmaci, additivi e contaminanti, nonché di OGM e micotossine negli alimenti. Nell'ambito della contaminazione microbiologica e dell'igiene degli alimenti, sono stati sviluppati strumenti diagnostici e realizzati studi di caratterizzazione di agenti batterici e virali (salmonella, E. coli, vibroni, clostridi neurotossigeni, virus enterici), nonché ricerche volte allo sviluppo di strategie innovative di prevenzione e controllo delle mastiti bovine.

Attività programmata 2016

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

Le attività degli LNR proseguiranno nel 2016 secondo quanto previsto dalla normativa vigente e in linea con le esigenze dell'attività di sorveglianza e controllo. Tali attività comprenderanno l'assistenza e il coordinamento dei Laboratori coinvolti nel controllo ufficiale, specialmente nella gestione di emergenze di sicurezza alimentare, in merito ai metodi analitici e

Rapporti ISTISAN 16/17

diagnostici, lo sviluppo e l'armonizzazione dei metodi di prova, l'organizzazione di prove valutative interlaboratorio, la produzione di materiali di riferimento, la formazione del personale dell'SSN, il supporto e la consulenza al Ministero della Salute in particolar modo per quanto riguarda la predisposizione dei piani nazionali di sorveglianza e controllo, la partecipazione ai workshop e alle prove interlaboratorio organizzate dagli EURL, la diffusione delle informazioni provenienti dagli EURL. Gli EURL continueranno a svolgere le proprie funzioni di riferimento e coordinamento tecnico-scientifico per la Commissione Europea e gli LNR.

L'EURL-CEFAO in ottemperanza al *work program* sottomesso alla CE e da essa approvato per gli anni 2016 e 2017 proseguirà la sua attività di PT provider e sviluppo di metodi analitici a beneficio degli LNR. In particolare, nel 2016 organizzerà due prove valutative per il suo network (determinazione di elementi chimici in miele e latte vaccino) e collaborerà con l'LNR di Berlino all'organizzazione di un PT per i laboratori ufficiali tedeschi fornendo, in seguito a pagamento del servizio all'ISS, sia i campioni che i valori di riferimento delle concentrazioni degli analiti. Inoltre, si renderà disponibile a fornire ad altri LNR tale servizio per l'organizzazione delle loro prove valutative nazionali per gli anni 2016-2017. Continuerà inoltre a fornire supporto tecnico scientifico agli LNR e alla CF, collaborando inoltre con gli altri EURL dei residui per la revisione della CD 657/EC.

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

Riguardo all'SGQ, proseguirà l'attività di informatizzazione e razionalizzazione dell'SGQ dipartimentale, il programma di estensione dell'accreditamento ad altre prove e verrà perseguito l'obiettivo dell'adeguamento dell'SGQ al fine di richiedere l'accreditamento del Dipartimento SPVSA come provider di prove interlaboratorio (PT-provider), secondo la norma ISO 17043. Considerato il particolare interesse che riveste la copresenza della medicina umana e della medicina veterinaria presso l'ISS, appare rilevante l'attività dell'LNR per le infezioni da *E. coli* che si amplierà a comprendere il ruolo di Laboratorio di Riferimento per le infezioni umane da VTEC nell'ambito del sistema di sorveglianza ENTER-NET Italia, effettuando la tipizzazione di stipti di *E. coli* e indagini diagnostiche su pazienti con sospetto di infezione da VTEC, in particolare nei casi di sindrome emolitico uremica. Queste attività consentiranno all'Italia di partecipare alle attività di sorveglianza previste dall'EDCD per le infezioni da VTEC.

L'integrazione tra medicina umana e medicina veterinaria farà parte anche delle attività del LNR per la Genetica e la Caratterizzazione dei ceppi di prioni, attraverso il confronto fra isolati di malattie animali e isolati di malattie da prioni umane, nell'ambito di progetti di ricerca mirati a valutare il rischio per l'uomo delle malattie da prioni degli animali.

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

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

Rapporti ISTISAN 16/17

Lotta al doping sportivo

La Legge sulla “Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il doping” prevede che la tutela sanitaria delle attività sportive spetti al Ministero della Salute e che il doping diventi reato penale. La Legge attribuisce al Ministero della Salute i seguenti compiti: i) stabilire e aggiornare per decreto le classi di sostanze dopanti e le pratiche mediche proibite; ii) istituire la Commissione per la Vigilanza e il controllo sul Doping e per la tutela della salute nelle attività sportive (CVD), presiedere la commissione e stabilirne le modalità di organizzazione e funzionamento. Con DM del 13 aprile 2001 (GU 08 maggio 2001 n. 105) sono state stabilite le modalità per l’esercizio della vigilanza da parte dell’ISS sui laboratori preposti al controllo sanitario dell’attività sportiva. L’Istituto procede alle verifiche ispettive sui laboratori, controllare sia la fase pre-analitica che post-analitica e la catena di custodia nei controlli antidoping stabiliti dalla CVD.

Resoconto attività 2015

In base all’accordo di collaborazione tra l’ISS e la CVD, si elencano le attività riguardo al doping:

- nei primi mesi del 2015 è terminato il progetto *Reporting System Doping-Antidoping* comprendente l’archiviazione di avvenimenti connessi al doping e la produzione di Report;
- nel corso dei mesi gennaio-dicembre 2015 sono state effettuate 40 visite ispettive, sul territorio nazionale, da parte degli ispettori dell’ISS incaricati di verificare le modalità di esecuzione dei prelievi antidoping al fine di effettuare il programma di vigilanza per l’attuazione dei controlli di cui all’art. 1 del DM 13 aprile 2001;
- è proseguita l’attività di analisi farmaco-tossicologiche di integratori alimentari utilizzati in ambito sportivo e mappatura nazionale dell’offerta, tutt’ora in corso;
- è in svolgimento un progetto sul Passaporto biologico che si pone l’obiettivo di ancorare le linee guida operative della WADA (*World Antidoping Agency*) alle logiche dell’SNLG attraverso un aggiornamento delle evidenze scientifiche sul tema. L’SNLG produce documenti di indirizzo (ovvero linee guida, documenti di revisione rapida e consensus conference) seguendo la metodologia evidence-based condivisa dalle principali agenzie internazionali che sviluppano linee guida (es. NICE, SIGN). Nel 2015 è stato organizzato il primo incontro del panel di esperti che sta sviluppando le linee guida italiane.

Attività programmata 2016

- Proseguimento di tutte le attività già sviluppate negli anni precedenti (tra le principali la vigilanza, il reporting system, l’analisi farmaco tossicologiche, la formazione e l’informazione sul doping).
- Saranno realizzati nuovi corsi di formazione per gli ispettori investigativi antidoping.
- Proseguirà il progetto sul passaporto biologico dell’atleta con la revisione sistematica della letteratura scientifica e il completamento delle linee guida italiane.
- Verrà proseguita l’attività ispettiva dell’ISS sui controlli antidoping del Ministero della Salute.
- Verrà realizzato un progetto sulla formazione/informazione finanziato dalla CVD Ministero della Salute che vedrà la realizzazione di una attività formativa residenziale

Rapporti ISTISAN 16/17

specialistica presso l'Università degli studi di Roma "Foro Italico" dedicata ai laureandi in Scienza e Tecnica dello Sport su: procedure antidoping, conseguenze indotte dall'uso e dall'abuso di sostanze farmacologiche proibite e di integratori di composizione incerta, dall'eccesso di allenamento e apporti nutrizionali inadeguati. Verrà inoltre realizzata una campagna di sensibilizzazione sulla tematica dedicata alla popolazione generale.

OKkio alla salute

OKkio alla SALUTE è un sistema di sorveglianza dello stato ponderale dei bambini tra 6 e 10 anni e fattori ad esso associati (alimentazione, attività fisica, sedentarietà, fattori familiari e scolastici), promosso dal Ministero della Salute/CCM in collaborazione con il MIUR e coordinato dall'ISS in collaborazione con le Regioni. È il primo monitoraggio condotto sulla popolazione in età evolutiva, con strumenti e parametri uniformi, in accordo con la WHO, in grado di fornire l'esatto quadro del fenomeno in Italia. La raccolta dei dati è effettuata da operatori dell'SSN appositamente formati (più di 1000 in tutta Italia) sulla base di un protocollo condiviso; per le misurazioni antropometriche (peso e altezza) sono stati utilizzati gli stessi modelli di bilance e stadiometri in tutte le regioni.

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

Alla seconda raccolta, effettuata nel 2010, hanno partecipato tutte le Regioni (la Lombardia con la sola ASL di Milano), con un totale di 42.155 bambini (tasso di rifiuto 3,2%) e 43.999 genitori.

Nel 2012 si è svolta la terza raccolta dati con 46.492 bambini e 48.682 genitori, distribuiti in tutte le regioni italiane, inclusa la Lombardia che per la prima volta ha aderito alla sorveglianza con tutte le ASL (tasso di rifiuto 3,1%).

La quarta raccolta si è svolta nel 2014. Hanno partecipato tutte le regioni, con un totale di 48.426 bambini e 50.638 genitori (solo il 3,4% dei genitori ha rifiutato l'adesione dei figli). I dati del 2014 confermano livelli preoccupanti di eccesso ponderale, con percentuali più alte nelle Regioni del sud e del centro. Tuttavia, si evidenzia nel tempo una progressiva diminuzione della prevalenza sia di sovrappeso che di obesità: si è passati dal 23,2% di bambini di 8-9 anni in sovrappeso della prima raccolta a 22,9% nel 2010 a 22,1% nel 2012 e 20,9% nel 2014; per l'obesità la prevalenza è diminuita da 12,0% nel 2008 a 11,1% nel 2010, 10,2% nel 2012 e 9,8% nel 2014. L'eccesso ponderale (sovrappeso+obesità) risulta leggermente più alto tra i maschi e diminuisce col crescere dell'istruzione della madre.

Molto frequenti sono risultate anche abitudini alimentari scorrette e stili di vita sedentari, con leggeri miglioramenti nel tempo. L'8% dei bambini non consuma la prima colazione e il 31% non fa una colazione qualitativamente bilanciata. Solo il 48% di bambini consuma un'adeguata merenda a metà mattina, il 25% dei genitori dichiara che i propri figli non consumano quotidianamente frutta e verdura e che il 41% dei bambini assume quotidianamente bevande zuccherate e/o gassate (cola, aranciata, tè, succhi di frutta).

Anche i valori dell'inattività fisica e dei comportamenti sedentari, pur mostrando un miglioramento, permangono elevati: il 16% dei bambini non ha svolto attività fisica il giorno precedente l'indagine, il 18% pratica sport per non più di un'ora a settimana, il 42% ha la TV

Rapporti ISTISAN 16/17

nella propria camera, il 35% guarda la TV e/o gioca con i videogiochi più di 2 ore al giorno e solo 1 bambino su 4 si reca a scuola a piedi o in bicicletta.

Dai dati 2014, come nel passato, emerge che, tra le madri di bambini in sovrappeso o obesi, il 38% ritiene che il proprio figlio sia sotto-normopeso e solo il 29% pensa che la quantità di cibo da lui assunta sia eccessiva. Inoltre, solo il 41% delle madri di bambini fisicamente poco attivi ritiene che il proprio figlio svolga poca attività motoria.

Grazie alla partecipazione attiva dei dirigenti scolastici e degli insegnanti, sono stati raccolti dati in 2.408 plessi di scuole primarie italiane, relativamente alla struttura degli impianti, ai programmi didattici, alle iniziative di promozione della sana nutrizione e dell'attività fisica degli alunni. È emerso che il 74% delle scuole possiede una mensa; il 55% prevede la distribuzione per la merenda di metà mattina di alimenti salutari (frutta, yogurt, ecc.); il 54% delle scuole prevede lo svolgimento di attività motoria extracurricolare e 1 scuola su 3 ha coinvolto i genitori in iniziative favorevoli a una sana alimentazione e in quelle riguardanti l'attività motoria.

Nel 2014 sono state raccolte anche informazioni su altri importanti indicatori di salute dei bambini: il 18% dei bambini ha dichiarato di non essersi lavato i denti prima di andare a letto la sera precedente l'indagine; il 12% dei bambini, secondo quanto dichiarato dai genitori, dorme meno di 9 ore in un normale giorno feriale; il 19% dei bambini indossa gli occhiali da vista; il 21% dei dirigenti scolastici o loro delegati ha affermato di aver avuto "a volte" difficoltà nel far rispettare il divieto del fumo negli spazi aperti della propria scuola.

Il sistema di sorveglianza attualmente prevede una raccolta biennale (in accordo alla WHO passerà ad essere triennale dal 2016) e partecipa al progetto europeo della WHO *Childhood Obesity Surveillance Initiative* (COSI). OKkio alla SALUTE permette di monitorare nel tempo la prevalenza di obesità nei bambini e altri aspetti importanti della loro salute, di evidenziare le disuguaglianze geografiche e sociali e di promuovere interventi di prevenzione.

La V raccolta dati di OKkio alla SALUTE si svolgerà nel 2016 (marzo-giugno). Durante il 2015 è stato necessario avviare una serie di attività propedeutiche alla rilevazione che hanno visto il coinvolgimento anche del comitato tecnico della sorveglianza, in particolare per la definizione di nuovi indicatori. Contemporaneamente a ciò è stato necessario aggiornare tutto il materiale di comunicazione prodotto nell'ambito della sorveglianza, la piattaforma online deputata all'inserimento dati, nonché organizzare una giornata di formazione per i referenti regionali della sorveglianza in merito ai cambiamenti adottati.

Resoconto attività 2015

- Realizzazione di un convegno nazionale (21 gennaio 2015) per la diffusione dei risultati della IV raccolta dati di OKkio alla SALUTE;
- pubblicazione dei risultati della quarta raccolta dati in una monografia (attualmente in stampa) e in pubblicazioni nazionali e internazionali;
- realizzazione delle attività propedeutiche alla quinta raccolta dati di OKkio alla SALUTE: definizione di nuovi indicatori, aggiornamento del materiale e della piattaforma online di inserimento dati;
- realizzazione di una formazione in presenza e accreditata per tutti i referenti regionali della sorveglianza;
- aggiornamento del materiale di comunicazione per i bambini, le famiglie e le scuole partecipanti alla quinta raccolta dati;
- realizzazione di test preliminari per verificare il corretto funzionamento della piattaforma di inserimento dati a seguito delle modifiche apportate;

Rapporti ISTISAN 16/17

- partecipazione al progetto europeo COSI, con riunioni telefoniche per il confronto con gli altri paesi partecipanti;
- partecipazione a progetti europei correlati (Hepcom e JANPA);
- diffusione dei risultati attraverso convegni.

Attività programmata 2016

- Realizzazione di incontri, in diverse regioni italiane, per supportare la formazione a livello locale sulle procedure in vista della raccolta dati 2016;
- analisi dei dati relativi alla quinta raccolta dati di OKkio alla SALUTE, anche in confronto con i dati raccolti nel 2008-9, nel 2010, nel 2012 e nel 2014;
- preparazione dei file con i dati regionali e aziendali e loro invio alle Regioni e ASL con campioni rappresentativi;
- preparazione di un modello di report per la diffusione dei risultati a livello locale agli operatori sanitari;
- Preparazione di un modello di report per la diffusione dei risultati a livello locale agli insegnanti
- Svolgimento di attività per la diffusione dei risultati (partecipazione a convegni, preparazione di pubblicazioni divulgative e scientifiche)
- Incontri con i referenti regionali e con i componenti del comitato tecnico di OKkio alla SALUTE
- Partecipazione al progetto europeo COSI;
- Partecipazione a progetti e Joint Action europei per la prevenzione dell'obesità nei bambini (Hepcom; JANPA).

Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia

Le conseguenze della carenza nutrizionale di iodio costituiscono ancora oggi un grave problema sanitario e sociale che interessa un numero elevato di persone, se si pensa che circa 400 milioni di europei e cinque-sei milioni di italiani sono ancora esposti agli effetti della carenza nutrizionale di iodio. La strategia raccomandata dalla WHO a livello mondiale per l'eradicazione dei disturbi da carenza iodica è quella di utilizzare come veicolo il sale alimentare arricchendolo delle opportune quantità di iodio. Tale scelta è giustificata dal fatto che il sale è un alimento consumato da quasi tutta la popolazione e il suo consumo è stabile. Inoltre, risulta un prodotto alimentare sul quale è possibile attuare efficacemente programmi di sorveglianza nei diversi punti critici del sistema di produzione e distribuzione.

L'emanazione della Legge 55/2005 "Disposizioni finalizzate alla prevenzione del gozzo endemico e di altre patologie da carenza iodica" mette a disposizione a livello nazionale un importante strumento legislativo volto a ridurre la frequenza dei disordini derivanti dalla carenza di iodio. La normativa prevede, infatti, una serie di misure volte a promuovere il consumo di sale arricchito di iodio su tutto il territorio nazionale, quali la presenza obbligatoria di sale iodato nei punti vendita, la fornitura del sale comune soltanto su specifica richiesta dei consumatori, l'uso di sale arricchito di iodio nella ristorazione collettiva e la possibilità di utilizzarlo nella preparazione e nella conservazione dei prodotti alimentari.

Rapporti ISTISAN 16/17

A supporto dello strumento legislativo è stato attivato un idoneo piano di monitoraggio su scala nazionale in grado di garantire la verifica dell'efficienza e dell'efficacia del programma di prevenzione previsto dalla Legge 55/2005. Infatti, in virtù dell'Intesa Stato-Regioni del 26/2/2009 (*Gazzetta Ufficiale* n.75 del 31/3/2009), è stato istituito presso l'ISS l'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia (OSNAMI) che ha il compito di coordinare attività finalizzate alla verifica periodica dell'efficienza e dell'efficacia della iodoprofilassi e al monitoraggio di eventuali effetti avversi conseguenti all'uso generalizzato di sale arricchito di iodio nella popolazione. In accordo con le linee guida della WHO, l'efficienza della iodoprofilassi, ovvero la capacità di quest'ultima di raggiungere la popolazione e quindi di migliorarne l'apporto iodico, viene valutata attraverso l'analisi dei dati di consumo annuale di sale iodato, del contenuto di iodio nelle confezioni immesse sul mercato ed, infine, attraverso la determinazione della ioduria in campioni di bambini in età scolare rappresentativi della popolazione generale. Diversamente, l'efficacia della iodoprofilassi, ovvero la capacità di quest'ultima di produrre un effetto positivo sulla popolazione in termini di riduzione di alcune patologie, viene valutata attraverso l'analisi dei dati del TSH neonatale, che rappresenta un indicatore biologico molto sensibile alla carenza nutrizionale di iodio e che, grazie allo screening neonatale di massa per l'ipotiroidismo congenito, viene determinato in tutti i neonati italiani. L'efficacia della iodoprofilassi è anche valutata verificando l'attesa riduzione di alcune patologie da carenza iodica quali il gozzo, attraverso la realizzazione di specifiche indagini epidemiologiche sul territorio, e alcune forme di ipotiroidismo congenito grazie al contributo che viene fornito dal Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti, sempre coordinato dall'ISS. Infine, viene valutata anche l'occorrenza di eventuali effetti indesiderati della iodoprofilassi, quale il possibile e transitorio incremento della frequenza di ipertiroidismo. È prevista, inoltre, un'attività di sostegno alla campagna di informazione sull'uso di sale arricchito di iodio presso la popolazione e un'attività di formazione degli operatori dell'SSN nell'ambito della prevenzione dei disordini da carenza iodica.

L'OSNAMI, oltre a svolgere una attenta attività di monitoraggio su scala nazionale, rappresenta anche uno strumento di ricerca epidemiologica che può contribuire ad aumentare le conoscenze su:

- aspetti ancora poco conosciuti relativi all'*intake* di iodio a livello di popolazione nel nostro Paese, considerando che il fabbisogno giornaliero di iodio stimato dalla WHO risulta variabile in funzione dell'età (adulto 150 microg/die; bambino 90-120 microg/die) e della condizione fisiologica (gravidanza 250 microg/die);
- aspetti controversi riguardanti l'utilizzo di alcuni marcatori biologici nel monitoraggio della iodoprofilassi;
- evidenze contrastanti relative alla possibile associazione tra iodoprofilassi e incremento dell'autoimmunità tiroide-specifica, associazione che oggi viene riportata in alcuni Paesi (es. Cina e Brasile), ma non in altri (es. Svizzera, Marocco, USA).

Attualmente l'OSNAMI lavora in stretta collaborazione con il Ministero della Salute per l'ottimizzazione dell'adesione, da parte delle Regioni, al nuovo PNP 2014-2018, approvato con l'Intesa Stato-Regioni del 13 novembre 2014, che ha incluso tra gli obiettivi di interesse strategico per il Paese la "riduzione dei disordini da carenza iodica".

Le strutture dell'ISS che attualmente partecipano alle attività dell'Osservatorio sono: il Dipartimento di BCN, cui è affidato il coordinamento, il Dipartimento SPVSA e il CNESPS. L'OSNAMI contribuisce anche alla Statistica Ufficiale del Paese, quale lavoro statistico che è parte del Programma Statistico Nazionale in corso e del nuovo Programma Statistico Nazionale 2017-2019.

Rapporti ISTISAN 16/17

Resoconto attività 2015

L'attività ha riguardato fundamentalmente tre aspetti: il monitoraggio, la formazione degli operatori dell'SSN e l'informazione della popolazione sul tema della prevenzione dei disordini da carenza iodica.

Relativamente all'attività di monitoraggio della iodoprofilassi, nell'anno 2015 sono stati analizzati i dati di vendita del sale iodato. I risultati hanno confermato il trend positivo di vendite di sale iodato su tutto il sale venduto soprattutto nella grande distribuzione (56%), mentre la vendita di sale iodato si è mantenuta stabile e piuttosto bassa sia nella ristorazione collettiva (24%) che nell'industria alimentare (6%). Se si considera che l'obiettivo indicato dalla WHO perché il programma di iodoprofilassi abbia successo prevede che il 90% di tutto il sale utilizzato dalla popolazione sia sale iodato, i dati raccolti, pur evidenziando un miglioramento rispetto al passato, sono coerenti con il persistere in Italia di una condizione di iodocarenza che, seppure non severa, determina ancora un'alta frequenza di gozzo e di altri disordini correlati.

Sempre nell'ambito del monitoraggio, nel 2015 è stato attivato un progetto finanziato dalla Direzione Generale Nutrizione del Ministero della Salute finalizzato alla ottimizzazione dell'adesione delle Regioni al Piano Nazionale Prevenzione 2014-2018, relativamente all'obiettivo "riduzione dei disordini da carenza iodica". Il progetto prevede anche il monitoraggio della ioduria in scolari residenti nelle uniche tre Regioni (Liguria, Toscana, Sicilia) che nell'ultimo rapporto sullo stato nutrizionale iodico della popolazione (*Rapporto ISTISAN 14/6; 2014*) avevano riportato valori mediani di ioduria indicativi di iodosufficienza (ioduria >100 mcg/L). L'obiettivo è quello di verificare il permanere di un adeguato apporto nutrizionale di iodio nella popolazione residente in queste regioni e, quindi, verificare la sostenibilità del programma di prevenzione in questi territori.

Relativamente alla formazione sul tema della iodoprofilassi, è proseguita l'attività di formazione del personale dell'SSN sul tema della prevenzione dei disordini da carenza iodica attraverso la partecipazione a numerosi convegni nazionali e corsi accreditati ECM per medici di medicina generale, pediatri di libera scelta, nutrizionisti, dietisti. L'attività è stata svolta anche in collaborazione con le più importanti Società Scientifiche del Settore endocrinologico (Società Italiana di Endocrinologia-SIE, Associazione Italiana Tiroide-AIT, Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica-SIEDP).

Relativamente al tema della iodoprofilassi, è continuato il supporto tecnico-scientifico alle iniziative divulgative promosse su tutto il territorio nazionale dal Comitato Nazionale Associazioni Pazienti Endocrini-CAPE e dedicate al programma di iodoprofilassi. L'OSNAMI infine ha partecipato attivamente alla realizzazione di eventi informativi e formativi sulla iodoprofilassi nell'ambito di Expo 2015, in particolare nello "Spazio Donna" e nello "Spazio Scuola".

Attività programmata 2016

L'attività dell'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia (OSNAMI) prevista per l'anno 2016 includerà:

- la prosecuzione del programma di monitoraggio, pianificato in accordo con le linee guida della WHO, in Regioni selezionate del Paese;
- la prosecuzione della collaborazione con la Direzione Generale per l'Igiene e la Sicurezza degli Alimenti e la Nutrizione del Ministero per l'ottimizzazione dell'adesione, da parte delle Regioni, al nuovo Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018;
- la prosecuzione delle attività di formazione per medici di medicina generale, pediatri, endocrinologi, e ginecologi, in collaborazione con le società scientifiche di riferimento;

Rapporti ISTISAN 16/17

- la prosecuzione della collaborazione con il Comitato Nazionale Associazioni Pazienti Endocrini-CAPE finalizzata alla promozione di iniziative divulgative sul tema della iodoprofilassi presso la popolazione;
- l'aggiornamento del sito web dell'OSNAMI.

Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga

L'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga (OssFAD) mira a fornire le basi per l'attuazione delle strategie specifiche previste dal Piano Sanitario Nazionale e raccomandate dalla WHO e dall'UE. L'Osservatorio attua programmi per il controllo e la promozione della salute e sicurezza negli ambienti di lavoro e individua i modelli operativi più efficaci per la promozione degli stili di vita sani. L'Osservatorio promuove sia progetti di ricerca che d'intervento, tale attività è resa possibile grazie anche all'équipe multidisciplinare (biologi, chimici farmaceutici, psicologi, tecnici di laboratorio e amministrativi) che costituisce l'Osservatorio.

L'Osservatorio in questi anni ha:

- organizzato Convegni sul Fumo e sul Doping;
- fornito Servizi di Telefono Verde, anonimi e gratuiti, su Fumo, Alcol, Droga, Doping;
- realizzato e aggiornato periodicamente il sito web www.oss.it/ofad mettendo a disposizione una copiosa documentazione scientifica e divulgativa realizzata dall'OssFAD e da altre Istituzioni;
- censito e aggiornato ogni anno la rete dei Servizi per la Cessazione dal Fumo di Tabacco (Centri Antifumo);
- realizzato e distribuito materiali didattici sulla prevenzione delle dipendenze;
- organizzato corsi di formazione rivolti ad operatori socio-sanitari;
- realizzato materiali formativi sulle dipendenze dedicati agli operatori socio-sanitari (linee guida, manuali formativi, ecc.).

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

Le finalità dell'Osservatorio sono ancora attuali e si ritiene importante attuare progetti di prevenzione e promozione della salute in particolare rivolti ai giovani in collaborazione con varie Istituzioni (la Presidenza del Consiglio dei Ministri, Ministero della Salute) nei settori fumo, alcol, droga e doping.

Resoconto attività 2015

Nel 2015 l'OssFAD ha organizzato il Convegno Nazionale "Tabagismo e sistema sanitario nazionale" giunto ormai alla XVII edizione in occasione della Giornata Mondiale senza Tabacco 2015.

Ampio spazio è stato dato all'aggiornamento del sito web dell'OssFAD, che mette a disposizione degli utenti una grande quantità di materiale sul tema delle dipendenze.

Il Telefono Verde contro il Fumo (TVF) e il Telefono Verde Alcol (TVAI) hanno continuato le proprie attività: divulgazione delle informazioni scientifiche sugli effetti prodotti dal tabacco e dall'alcol, sulle terapie possibili e sugli aspetti legislativi.

È proseguito l'aggiornamento dei Servizi per la Cessazione dal Fumo di Tabacco (Centri Antifumo) che è stato implementato con un sistema informatizzato. Tale aggiornamento è stato messo on line sul sito www.iss.it/ofad.

È proseguita la distribuzione dei materiali didattici e informativi agli operatori socio-sanitari.

Rapporti ISTISAN 16/17

Sono state prodotte nuove pubblicazioni sia di tipo divulgativo che scientifico che sono state messe a disposizione in download sul sito web.

È partito il progetto “Sistema di sorveglianza Nazionale sul Tabagismo” finanziato dal CCM-Ministero della Salute che ha messo in rete i centri antifumo e informatizzato i dati del Telefono Verde contro il fumo e i dati relativi all’aggiornamento dei Centri antifumo.

È partito il progetto “Sistema di sorveglianza nazionale sul gioco d’azzardo”, progetto sperimentale finanziato dal CCM-Ministero della Salute, che ha censito i servizi che offrono alla cittadinanza un intervento della problematica legata al disturbo da gioco d’azzardo ed ha realizzato 11 *focus group* all’interno di servizi selezionati.

Attività programmata 2016

Le attività programmate per il 2016 sono:

- aggiornamento continuo del sito web www.iss.it/ofad;
- organizzazione del XVIII Convegno Nazionale “Tabagismo e sistema sanitario nazionale” in occasione della Giornata Mondiale senza Tabacco promossa dalla WHO;
- il proseguimento delle attività del Telefono Verde contro il Fumo, Telefono Verde Alcol, Droga, Telefono Verde Doping e del Numero Verde dell’OssFAD e creazione di un sistema di sorveglianza nazionale sul tabagismo;
- organizzazione di un seminario sul disturbo da gioco d’azzardo che vedrà la partecipazione dei servizi che hanno partecipato alle azioni sperimentali del sistema di sorveglianza nazionale sulla tematica;
- attivazione di un accordo con Monopoli di Stato per la ricerca, la formazione e l’informazione sul disturbo da gioco d’azzardo;
- attivazione del progetto MADES per il monitoraggio della nuova normativa sul controllo del tabagismo;
- attività di analisi farmacotossicologiche per lo studio della sindrome fetoacolica;
- attività di analisi farmacotossicologiche per lo studio delle nuove sostanze d’abuso;
- produzione di nuovi materiali scientifici e divulgativi da diffondere anche attraverso il sito www.iss.it/ofad.

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

L’ISS svolge da alcuni anni una attività di certificazione per il rilascio del marchio CE sui DM ai sensi delle direttive comunitarie 90/385/CEE il cui campo di applicazione sono i DM impiantabili attivi e 93/42/CEE il cui campo di applicazione sono i DM diversi da quelli regolamentati dalla direttiva 90/385, quindi tutti gli altri dispositivi, fatta eccezione per i diagnostici *in vitro*, per i quali è stata emessa un’apposita direttiva comunitaria. Questa attività è svolta dall’ISS in qualità di organo tecnico del Ministero della Salute in seguito alla designazione dell’ISS presso la Commissione UE quale Organismo Notificato (ON 0373) dall’Autorità Competente Italiana (Ministero della Salute) a fronte del recepimento delle direttive europee 90/385/CEE e 93/42/CEE.

Rapporti ISTISAN 16/17

La proposta di progetto speciale, nata su richiesta dell'allora Direttore del Dipartimento TES, intende razionalizzare l'attività già espletata in origine nella condizione strutturale dei laboratori, prima della riorganizzazione proposta dal nuovo statuto dell'ISS. Il progetto si propone così di affrontare la riorganizzazione procedurale delle attività in oggetto, al fine di recepire gli orientamenti internazionali più recenti, garantire che l'ISS possa utilmente affrontare l'esplosione del mercato dei DM attualmente in essere e creare un modello di sistema organizzativo aderente alle responsabilità legali che detta attività comporta. Ciò è ulteriormente rafforzato dalla prossima introduzione del nuovo Regolamento europeo sui DM, che non necessiterà di un recepimento nella legislazione nazionale, come avvenuto finora per le direttive comunitarie rilevanti. Particolare attenzione verrà posta agli aspetti economici, infatti la proposta contempla l'adesione all'orientamento recentemente indicato dal Ministero della Salute riguardante la collaborazione tra enti sia pubblici che privati, orientata a raggiungere l'autogestione finanziaria se non l'attivo finanziario, l'incremento dell'attività in termini di efficienza e apertura di nuove linee di certificazione di prodotto, con un ritorno in termini di prestigio e di visibilità dell'ISS. Il progetto prevede, sulla base degli aggiornamenti comunitari in corso, fasi di studio conseguenti l'emanazione di nuovi dispositivi legislativi e la modellazione preliminare delle attività che dovrebbero dar luogo a laboratori dedicati a famiglie tipologiche di DM, cui segue un piano di progetto strutturale per l'implementazione effettiva. Per la realizzazione del progetto è auspicabile l'interazione tecnico-scientifico-amministrativa con i ruoli chiave (*key people*) impegnate sulle tematiche oggetto dell'attività in ISS.

Trasferibilità

Le esperienze frutto del progetto permetteranno a questa amministrazione di ottenere percorsi tecnico amministrativi definiti per questa attività e di continuare la collaborazione già in essere con enti quali AIFA ed EMEA così come richiesto dalla direttiva comunitaria in materia di DM con farmaco ancillare (si ricorda a tale proposito la collaborazione con AIFA nel corso di un recente iter di certificazione per un prodotto considerato innovativo a livello internazionale); tutte le realizzazioni che saranno poste in essere potranno essere prese in considerazione per future necessità organizzative di altri dipartimenti. Si è così progettato e redatto un manuale di qualità e un nuovo corpo procedurale per le attività di certificazione, facendo uso sia delle esperienze già poste in essere presso il Laboratorio di Ingegneria Biomedica, sia da esperienze gestionali realizzate presso altri dipartimenti, e sia del contributo di privati accreditati, al fine di garantire l'aggiornamento della documentazione di accreditamento del Dipartimento TES, con modularità. Si è definita una procedura per l'immissione dei certificati CE emessi dall'ON ISS – sezione dipartimento TES nell'apposito database gestito dal Ministero della Salute. Infine si auspica che il SIDBAE dell'ISS possa fornire una piattaforma informatica (es. rete Intranet dedicata) comprensiva di programmi appropriati per la tipologia delle pratiche da espletare e la qualità del lavoro di tutti i colleghi coinvolti, così come l'Archivio dell'ISS possa dar corso a procedure immediate relativamente all'archiviazione della documentazione e della corrispondenza in uscita ed entrata, specie a fronte di quanto richiesto dalle correnti disposizioni legislative in materia di invio elettronico dei certificati all'interno del costituendo database europeo.

Resoconto attività 2015

- Redazione procedure operative conseguenti al manuale di Qualità della sezione TES, riesame delle attrezzature disponibili nei laboratori, studio di fattibilità per l'adeguamento alla EN 17025.
- Ricerca di ditte e laboratori esterni per prove specifiche su DM.
- Assunzione di medico responsabile come da regolamento 920.

Rapporti ISTISAN 16/17

Attività programmata 2016

- Unificazione delle attività di certificazione.
- Supporti culturali e di valutazione con esperti esterni.
- Costruzione di filiere di studio e valutazione orientate all'HTA.
- Metodologie di valutazione orientate all'innovazione tecnologica nell'ambito dei DM in accordo con i nuovi regolamenti.
- Specializzazione al caso delle nanotecnologie (DM portatori di Nanomateriali o nanostrutture).

Piattaforma italiana per lo studio delle Terapie per l'Epatite Virale (PITER)

Le nuove terapie anti infezione da virus dell'epatite C (HCV), cosiddetti farmaci DAA (*Direct Antiviral Acting*) hanno segnato una vera rivoluzione nella terapia anti-HCV e la disponibilità di DAA di seconda generazione ha straordinariamente cambiato la prognosi dell'epatite cronica C. Malgrado le ottime aspettative di efficacia riportate dagli studi clinici, il principale ostacolo all'utilizzo su ampia scala dei nuovi DAA è rappresentato dall'insostenibilità per l'SSN, a causa dei costi elevati e dall'alto numero di pazienti che ne avrebbe bisogno. Pertanto, è necessaria una programmazione nell'utilizzo di queste nuove terapie che definisca le priorità di intervento. L'attuale approccio è rappresentato dalla selezione di pazienti da trattare in base alla gravità della patologia. La modulazione di accesso, che assicuri progressivamente a tutti i pazienti la terapia anti-HCV, richiede una stima più precisa del numero dei pazienti a diverso grado di progressione della malattia, una valutazione degli effetti a lungo termine delle terapie antivirali, sia nei pazienti con epatite di grado lieve o moderato senza cirrosi che in pazienti con cirrosi iniziale o avanzata.

Sulla base di queste considerazioni è stata creata la Piattaforma Italiana per lo Studio delle Epatiti Virali (PITER), un progetto di ricerca ideato nel 2012 che ha visto la collaborazione tra l'ISS, l'Associazione Italiana dello Studio di Fegato (AISF) e la Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT). La piattaforma PITER ha promosso, come sua attività prioritaria, lo studio osservazionale di coorte PITER-HCV al fine di sviluppare sia attività formative che di ricerca (traslazionale e clinica) nell'ambito delle epatiti virali. Lo studio ha un disegno prospettico e multicentrico. Sono inclusi nello studio tutti i pazienti con infezione da HCV che giungono consecutivamente all'osservazione presso i centri clinici partecipanti allo studio PITER in un determinato arco temporale, che non siano in trattamento al momento dell'arruolamento. Lo studio ha i seguenti principali obiettivi:

- caratterizzare il profilo epidemiologico-clinico della malattia cronica correlata all'infezione dal virus dell'epatite C (HCV) nei pazienti in cura in Italia;
- valutare prospetticamente l'impatto clinico (morbilità e mortalità) ed economico (costi legati alla malattia) dei nuovi farmaci anti epatite C.

Attraverso questi obiettivi sarà possibile ottenere sia dati epidemiologici e della storia naturale dell'infezione cronica da HCV che dell'utilizzo dei nuovi farmaci DAA in pratica clinica. Sarà possibile costruire una piattaforma di dati sui cui formulare ipotesi sull'impatto economico e sociale della terapia dell'epatite C cronica con i nuovi farmaci DAA di seconda generazione. Lo studio sarà uno strumento che potrà guidare con delle evidenze scientifiche le politiche farmaceutiche, in modo da assicurare l'equità della cura dei pazienti affetti da infezione cronica da HCV.

Rapporti ISTISAN 16/17

Resoconto attività 2015

Durante l'anno 2015 sono stati raggiunti attraverso vari passaggi tecnici e organizzativi, i seguenti obiettivi:

- creazione del database informatico (eCRF) per i dati di arruolamento (dati clinici e laboratoristici presenti in cartella clinica del paziente, dati sociodemografici e fattori legati al genere con questionari *ad hoc* somministrati nel momento della visita per aggiornare i dati presenti in cartella clinica); è terminato ad aprile 2014 e successivamente è stato aggiornato (in varie fasi durante l'anno 2015) per quanto riguarda aspetti legati alla caratterizzazione delle varie co-morbidità e manifestazioni extraepatiche della malattia HCV.
- Creazione della coorte dei pazienti con infezione da HCV seguiti dai centri clinici partecipanti (iniziata a maggio 2014 - terminata dicembre 2015; effettuata in 3 periodi di arruolamenti da 3 a 6 mesi). Sono previste brevi riaperture annuali. Attualmente la coorte include circa 8500 pazienti arruolati da circa 90 centri clinici italiani che partecipano attivamente allo studio.
- Creazione eCRF terapia. Terminata a maggio 2014. Aggiornata a novembre 2015 (raccolta di dati terapia presenti in cartella clinica).
- Creazione eCRF follow-up (raccolta dati presenti in cartella clinica). Terminata maggio 2015. Aggiornamento in corso con i dati di qualità della vita somministrando questionari standardizzati (SF36).
- Progettazione delle valutazioni economiche iniziata a settembre 2015 - realizzazione in corso.

Durante l'anno 2015 sono stati prodotti i seguenti documenti:

- *The Liver Meeting® 2015, AASLD's 66th Annual Meeting, November 13 November 17, 2015 in San Francisco, CA. "Male gender, genotype 3, previous alcohol use, increased BMI, and diabetes are factors independently correlated to advanced HCV chronic liver disease in Italy: data from PITER cohort study".*
- *The Liver Meeting® 2015, AASLD's 66th Annual Meeting, November 13 November 17, 2015 in San Francisco, CA. Poster presentation "Treatment prioritization according to the EASL HCV CPG 2015: a real-life evaluation on the PITER cohort".*
- 8° Congresso Nazionale SIHTA "HTA tra Decisione e Consenso" Roma 1-3 ottobre 2015
- *"Italian Platform for the Study of Viral Hepatitis Therapies (PITER): a useful real life framework to evaluate DAAs cost-effectiveness and guide evidence-based health policy".*
- Riunione Monotematica A.I.S.F. 2015 "NASH: malattia epatica, oncologica e cardiovascolare", Modena 8-9-10 ottobre 2015 *"Steatosis in patients with HCV chronic liver disease: baseline results from patients enrolled in the PITER cohort study".*
- XIV Congresso Nazionale SIMIT Catania 8-11 novembre 2015.
- *"Quali differenze in rapporto al sesso nella monoinfezione HCV e coinfezione HCV/HIV? I dati italiani Icona e PITER".*
- *Factors that influence HCV related liver disease severity in Italian patients in care: data from PITER HCV cohort study.*
- *Clinical and virological characteristics of HIV and HCV co-infected versus HCV mono-infected patients: a real-life evaluation in the PITER cohort".*

Rapporti ISTISAN 16/17

Attività programmata 2016

È prevista la raccolta dei dati di terapia antivirale e dei dati clinici del primo anno di follow-up.

È prevista la riapertura degli arruolamenti attraverso un'analisi di fattibilità per definire il numero dei pazienti che ogni centro potrà arruolare in aggiunta a quelli già precedentemente arruolati. Poiché la quantità dei dati raccolti nella piattaforma informatica sarà notevole, per poter valorizzarli al massimo si renderà necessaria la verifica di qualità di alcune informazioni immesse. Il personale addetto al monitoraggio seguirà i centri clinici in questa fase per risolvere le eventuali *queries* (che si riferiranno a correzioni di valori fuori range o valori mancanti, e verifiche di correttezza di possibili discordanze tra dati clinici).

L'analisi dei dati permetterà di ottenere la prima "fotografia" italiana di pazienti con infezione cronica da HCV in cure. La descrittiva dei risultati ottenuti verrà presentata durante la conferenza annuale AISF e a meeting nazionali e internazionali che saranno svolti durante l'anno 2016.

Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta

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

In sintesi essi sono:

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

Resoconto attività 2015

Nell'ambito di una collaborazione con il Dipartimento di Medicina, Epidemiologia, Igiene del Lavoro e ambientale (DiMEILA) dell'INAIL, è stata analizzata la letteratura scientifica sugli effetti dei cambiamenti climatici sull'esposizione occupazionale alla radiazione solare.

Sono stati evidenziati effetti diretti dei cambiamenti climatici sulla componente ultravioletta della radiazione solare al suolo (effetti sul previsto ripristino dell'ozono stratosferico a seguito dell'implementazione del protocollo di Montreal, modificazioni nella copertura nuvolosa che filtra la radiazione ultravioletta, ecc.) ed effetti indiretti di alterazioni di temperatura, umidità, copertura nuvolosa sui comportamenti dei lavoratori all'aperto (maggiore o minore ricerca di zone in ombra, abbigliamento con maggiore o minore estensione della pelle esposta, ecc.) che ne influenzano l'esposizione alla radiazione solare.

Attività programmata 2016

Nel corso del 2016 è auspicabile che vengano fornite le risorse affinché il progetto possa sopravvivere e nel contempo si possano introdurre, nei prodotti di informazione sanitaria già realizzati, i necessari aggiornamenti che tengano conto degli sviluppi scientifici e normativi più recenti. Si prevede comunque di realizzare, in collaborazione con il Dipartimento DiMEILA dell'INAIL, prodotti informativi finalizzati alla formazione, informazione e addestramento dei lavoratori esposti alla radiazione solare, tenendo anche conto delle esposizioni nel tempo libero che contribuiscono alla dose complessiva di radiazione ultravioletta.

Progetto EURO CARE

EURO CARE è il più vasto studio collaborativo sulla sopravvivenza per tumore in Europa. Lo studio è partito nel 1989 dall'iniziativa congiunta dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano (INT) e dell'ISS, e in 25 anni di attività ha visto la partecipazione di un numero crescente di registri tumore europei. Ad oggi il network EURO CARE conta oltre 115 registri tumori di popolazione distribuiti in 30 Paesi europei, la quasi totalità della UE-28 e i cosiddetti EFTA. Lo studio copre il 50% della popolazione residente nei 30 Paesi coinvolti, con una solida rappresentatività di tutte le regioni europee.

Lo studio EURO CARE ha prodotto 147 pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali *peer-reviewed* (l'elenco completo è disponibile al link: <http://www.eurocare.it/Publications/tabid/61/Default.aspx>) con oltre 5000 citazioni complessive (H-index 40). Le prime due monografie EURO CARE sono state pubblicate come Monografie IARC (EURO CARE-1 e -2), le successive su numeri monografici delle riviste *Annals of Oncology* (EURO CARE-3) e *European Journal of Cancer* (EURO CARE-4 nel 2009 e EURO CARE-5 nel 2015).

Obiettivo principale di EURO CARE è monitorare nel tempo la sopravvivenza e la prevalenza per tumore in Europa su base di popolazione, cioè a partire dai dati dei registri tumore nazionali o regionali.

Il valore aggiunto dello studio è quello di fornire indicatori standardizzati e realmente comparabili tra Paesi. I dati sono raccolti centralmente in ISS attraverso un unico protocollo, sono controllati e analizzati con procedure standardizzate e validate dai registri stessi. L'obiettivo ultimo è quello di fornire robuste evidenze scientifiche di supporto alle politiche di controllo del cancro e di contribuire così a ridurre le disuguaglianze esistenti tra Paesi o all'interno dei Paesi. Lo studio ha evidenziato importanti e continui incrementi di sopravvivenza per le patologie oncologiche, ma ha anche documentato che permangono sostanziali differenze nella sopravvivenza dei pazienti, sia adulti che pediatrici, in particolare tra Paesi dell'Est e Paesi Occidentali. Nell'ambito dell'Europa Occidentale lo studio ha permesso di evidenziare esiti sub-ottimali in Regno Unito e Danimarca per molti tumori solidi. I risultati di EURO CARE hanno influenzato l'organizzazione dei servizi sanitari oncologici in molti Paesi europei, contribuendo al disegno dei piani oncologici nazionali e, una volta implementati, alla valutazione della loro efficacia.

La messa in comune di un database così esteso e rappresentativo della popolazione europea ha reso possibile anche la stima di indicatori epidemiologici del cancro (incidenza, prevalenza e sopravvivenza) per entità tumorali di particolare interesse clinico o per i tumori rari, per i quali le informazioni desumibili a livello nazionale o locale sono inesistenti o poco attendibili. Dallo studio EURO CARE sono così scaturiti dei progetti satellite, finanziati dall'Unione Europea, sullo studio delle neoplasie maligne linfoidi o mieloidi (HAEMACARE) o sui tumori rari in

Rapporti ISTISAN 16/17

Europa (studi RARECARE e RARECARE-net). I dati di sopravvivenza rendono anche possibile stimare la quota di casi prevalenti per tumore (prevalenza), un indicatore di primaria importanza nella valutazione dell'impatto sanitario complessivo delle patologie oncologiche (studio EUROPREVAL).

La banca dati EUROCCARE è centralizzata in un server dedicato presso l'ISS dove i dati vengono controllati, standardizzati e analizzati con procedure che garantiscono il massimo livello di comparabilità e qualità dell'informazione prodotta. Il reparto Epidemiologia dei Tumori del CNESPS-ISS, che è responsabile del mantenimento e aggiornamento della banca dati, per questa attività si avvale della collaborazione del SIDBAE che ha sviluppato procedure di controllo di qualità dei dati specifiche per il progetto. La banca dati EUROCCARE include ad oggi i dati in forma anonima di oltre 21 milioni di pazienti diagnosticati in Europa con tumore nel periodo 1978- 2007 e seguiti fino al 2008.

EUROCCARE contribuisce al disegno e all'implementazione di un Sistema Informativo sul Cancro a livello europeo (ECIS). La proposta di costituzione dell'ECIS è scaturita dal *Work Package su Health Information*, coordinato da EUROCCARE, nell'ambito della *partnership* europea EPAAC (*European Partnership for Action Against Cancer, 2010-2013*). La Commissione Europea nel 2012 ha identificato nell'*Institute for Health and Consumer Protection* (JRC-IHCP), uno dei sette *Joint Research Centers* con sede a Ispra (Va), l'organo tecnico scientifico di DG-SANCO a supporto della creazione dell'ECIS. Il JRC-IHCP ha assunto la segreteria dello *European Network of Cancer Registries* (ENCR) e ha avviato una serie di iniziative volte a favorire la standardizzazione e integrazione di tutti i progetti/stakeholder coinvolti nel settore, tra cui EUROCCARE. L'attuale call for data europea rivolta ai registri tumore è stata fatta in stretto coordinamento tra tutti i partners coinvolti (ENCR, EUROCCARE, IARC, CONCORD). È stato concordato un unico protocollo di raccolta dati comune a più studi (ENCR-JRC studio di incidenza; EUROCCARE-6 studio di sopravvivenza e prevalenza). È stato implementato un unico portale per l'acquisizione via web dei dati dei registri presso il JRC di Ispra che si fa carico dell'inoltro dei dati ai vari studi. EUROCCARE contribuisce al disegno, implementazione e validazione delle procedure di controllo di qualità dei dati, ed è responsabile degli studi di sopravvivenza e prevalenza per tumore. La partecipazione dell'ISS all'EPAAC è stata sostenuta da un progetto Ricerca Finalizzata 2009 finanziato dal Ministero della Salute che è tuttora in corso.

Resoconto attività 2015

Nel 2015 sono stati pubblicati, in un numero monografico della rivista *European Journal of Cancer*, i risultati complessivi dello studio EUROCCARE-5 sulla sopravvivenza dei pazienti oncologici adulti in Europa (<http://www.sciencedirect.com/science/journal/09598049/51/15>). I 13 lavori scientifici analizzano la differenze geografiche e gli andamenti temporali 1995-2008 per 40 sedi tumorali, genere, età, periodo di diagnosi e paese europeo. I risultati dello studio sono stati anche resi disponibili al pubblico e alla comunità scientifica sul sito del progetto (www.euroccare.it), dove sono interrogabili in forma aggregata (per neoplasia, sesso, età, paese europeo, distanza dalla diagnosi e periodo temporale).

Nel corso del 2015 il coordinamento scientifico di EUROCCARE ha partecipato ai gruppi di lavoro europei coordinati dal *Joint Research Centre* (JRC) di Ispra (Varese, Italia) e dall'Associazione Europea dei Registri Tumori (*European Network of Cancer Registries*, ENCR) per promuovere l'armonizzazione e il miglioramento di qualità dei dati dei registri tumore di popolazione in Europa. EUROCCARE ha sviluppato, insieme ad ENCR-JRC, il protocollo di raccolta dati della *Call for Data 2015* rivolta ai registri tumori per la stima e la diffusione degli indicatori epidemiologici sul cancro in Europa. Inoltre è stato messo a punto il

Rapporti ISTISAN 16/17

sistema di raccolta dati presso il portale JRC ed è stato definito il flusso di scambio dati EURO CARE-JRC per lo studio EURO CARE-6.

Attività programmata 2016

Nel corso del 2016 saranno portati a termine i lavori scientifici previsti nel Piano di Pubblicazione dello studio EURO CARE-5 sulla sopravvivenza per specifiche neoplasie e sulla prevalenza dei tumori in Europa per i principali gruppi nosologici. I risultati di questi studi saranno diffusi nei convegni di società scientifiche cliniche ed epidemiologiche.

Continuerà la fase di acquisizione e controllo di qualità dei dati dello studio EURO CARE-6. La nuova *call for data* include tutti i casi di tumore diagnosticati in 30 Paesi europei fino a tutto il 2012, con follow-up per l'accertamento dello stato in vita al 31/12/2013. Le procedure di controllo di qualità attuali saranno adeguate al nuovo protocollo di raccolta dati che include un maggiore dettaglio per le variabili cliniche (stadio alla diagnosi e trattamento). Le nuove procedure di controllo di qualità saranno anche allineate al *Technical Report* ENCR 2015 su armonizzazione e qualità dei dati dei registri tumore. Particolare attenzione sarà dedicata all'informazione relativa all'istologia (rilevante per lo studio dei tumori rari e per patologie di interesse clinico) e a stadio e trattamento terapeutico (importanti nell'interpretazione delle differenze di esito). Le anomalie riscontrate saranno trasmesse ai registri per consentire la validazione e la revisione dei dati prima delle analisi finali.

Proseguirà la collaborazione con il *Joint Research Centre* (JRC) di Ispra e l'ENCR per la validazione di procedure per il controllo di qualità dei dati dei registri tumore di popolazione e per la diffusione degli indicatori epidemiologici sul cancro nel portale europeo gestito da JRC.

Programma di monitoraggio dei sottotipi e delle forme ricombinanti di HIV circolanti in selezionate popolazioni in Italia

Il virus HIV è caratterizzato da un'estesa variabilità genetica responsabile dell'estrema diversificazione del virus in sottotipi e forme ricombinanti (CRF), che hanno una distribuzione variabile a seconda delle aree geografiche. Il sottotipo B è predominante negli USA, in Europa, inclusa l'Italia, e in Australia. Il sottotipo C è prevalente nell'area della penisola indiana, dell'Africa Australe e del Corno D'Africa, ma è responsabile di circa il 50% del totale delle infezioni da HIV al mondo. Il sottotipo A è diffuso in Est Europa e in Asia Centrale, mentre il sottotipo D è presente in Africa orientale a sud del Sahara. Si stima inoltre che il numero delle CRF sia in costante aumento. La distribuzione geografica dei ceppi di HIV è in continua evoluzione ed è favorita da scambi commerciali, viaggi, missioni militari e migrazioni. In particolare, nei Paesi occidentali, compresa l'Italia, le infezioni da sottotipi non-B sono in continuo aumento. La presenza di numerosi sottotipi e CRF può avere importanti ripercussioni per la Sanità Pubblica. Differenti sottotipi possono presentare diverse capacità di resistere alla risposta immune dell'ospite e, soprattutto, alla terapia antiretrovirale, a causa di mutazioni che possono conferire resistenza ai farmaci antiretrovirali e minore sensibilità alla risposta immune specifica. Inoltre, diversi sottotipi e CRF possono determinare differenti velocità di progressione della malattia ed essere trasmessi con differente efficienza. Infine, la variabilità genetica del virus può avere impatto sulla diagnosi di laboratorio di infezione da HIV e sulla misurazione della carica virale, con importanti ripercussioni, in termini di sensibilità dei

Rapporti ISTISAN 16/17

test diagnostici e del monitoraggio della presenza del virus nel sangue. I dati del Centro Operativo AIDS (COA) dell'ISS indicano che in Italia la proporzione di stranieri con infezione da HIV residenti nel nostro Paese è andata incrementando dall'11% del 1992 al 32,9% del 2006. Nel 2014 è stata del 27,1% (Notiziario ISS, Volume 28 - Numero 9, Supplemento 1 - 2015).

Dati in letteratura dimostrano che nella popolazione generale italiana si riscontra un aumento della frequenza delle infezioni dovute a sottotipi non-B di HIV-1, che è passata dal 2,6% del periodo 1985-1992 al 18,9% del periodo 1993-2008. Le ragioni di questo incremento sono probabilmente dovute alla presenza di infezioni acquisite da individui provenienti da aree geografiche in cui sono presenti differenti sottotipi, ma il fenomeno dell'aumento dell'eterogeneità delle forme di HIV è più globale e non comprende solo il nostro Paese. Questa tendenza ad una maggiore eterogeneità delle forme di HIV circolanti nelle popolazioni deve essere tenuta sotto stretto monitoraggio, sia a livello globale, sia a livello locale. Per questo motivo, la WHO ha da tempo creato un *network* di laboratori e Istituti di tutto il mondo per la sorveglianza dei ceppi circolanti a livello globale e delle loro dinamiche, di cui il Centro Nazionale è parte integrante. In linea con questi obiettivi, il Centro è promotore di un programma di monitoraggio delle dinamiche dei sottotipi e delle CRF circolanti in selezionate popolazioni nel nostro Paese (livello locale), che vede la partecipazione di un numero di Centri clinici italiani in continuo aumento, sparsi sull'intero territorio nazionale e che si propone come il primo programma che indaga sistematicamente questa variabilità su tutto il territorio nazionale, contribuendo a creare, in embrione, un *network* per una futura sorveglianza coordinata e continuativa della variabilità di HIV in Italia, così come anche suggerito dall'Unione Europea e dalla WHO. In linea con gli approcci programmatici sopra descritti, i progetti con quali sono state realizzate alcune attività del programma sono i seguenti:

- "Il monitoraggio epidemiologico/molecolare dei sottotipi e delle forme circolanti di HIV quale intervento di prevenzione". Finanziato dal Ministero della Salute, Fascicolo 6M12. Obiettivo del progetto è quello di caratterizzare per sottotipo o CRF le varianti di HIV circolanti in popolazioni di individui definite "sensibili" secondo la definizione che ne dà l'ECDC e di valutare la prevalenza di ceppi con mutazioni che conferiscono resistenza alla terapia antiretrovirale (*Drug Resistance Mutations*, DRMs). Il progetto è in collaborazione con l'Azienda Ospedaliera Spedali Civili (Brescia), l'Università "Sapienza Polo Pontino" (Latina), la Seconda Università di Napoli, l'Università di Bari, il Centro di Medicina del Viaggiatore e delle Migrazioni, ASP di Catanzaro e l'Ospedale Annunziata di Cosenza.
- "Studi virologici e immunologici delle dinamiche dell'infezione da HIV nelle popolazioni sensibili di migranti, tossicodipendenti e detenuti in Italia". 2013 *Fellowship Program* - Gilead Sciences srl, fasc Z06. Nel 2015 si sono concluse le attività del progetto, mirato a valutare l'eterogeneità dei ceppi di HIV e le DRMs non solo nella popolazione dei migranti, ma anche in altre popolazioni "sensibili", inclusa la popolazione dei detenuti.
- "Studio epidemiologico, clinico e virologico in popolazioni di migranti HIV-positivi. Il monitoraggio epidemiologico delle varianti virali quale possibile intervento di prevenzione". Ministero della Salute, fasc. 5M40. Il progetto, terminato nel 2015, ha proposto un monitoraggio mirato alla sottotipizzazione delle varianti di HIV e all'identificazione di ceppi con DRMs alla terapia antiretrovirale, circolanti in popolazioni di migranti afferenti a Centri clinici dislocati al Nord, al Centro e al Sud dell'Italia. I centri che hanno collaborato al progetto sono stati l'Azienda Ospedaliera Spedali Civili (Brescia), l'Ospedale Misericordia e Dolce (Prato), l'Ospedale S. Maria Annunziata (Firenze), l'Università "Sapienza Polo Pontino" (Latina), l'Ospedale Ascalesi (Napoli), Università di Bari, il Centro di Medicina del Viaggiatore e delle Migrazioni,

Rapporti ISTISAN 16/17

ASP di Catanzaro, Ospedale Annunziata (Cosenza) e l'Ospedale Giovanni Paolo II, Malattie Infettive (Lamezia Terme).

Resoconto attività 2015

Nel 2015 sono state svolte le seguenti attività relative ai progetti sopra descritti:

- “Il monitoraggio epidemiologico/molecolare dei sottotipi e delle forme circolanti di HIV quale intervento di prevenzione”. Durante il 2015 sono stati raccolti campioni da 58 migranti e 59 italiani appartenenti a popolazioni sensibili. Sono state trovate solo varianti di sottotipo B in individui italiani e il 74% di varianti di sottotipi non B in individui stranieri. Sono state rilevate DRMs dirette verso farmaci antiretrovirali della classe degli NNRTI in individui in terapia, mentre non sono state rilevate varianti con DRMs negli individui *naïve* per la terapia.
- “Studi virologici e immunologici delle dinamiche dell’infezione da HIV nelle popolazioni sensibili di migranti, tossicodipendenti e detenuti in Italia”. Sono stati raccolti campioni biologici da 261 individui migranti presso l’Ospedale “Spedali Civili” di Brescia ed è stata eseguita la caratterizzazione molecolare delle varianti isolate da questi campioni. Il progetto ha inoltre contribuito alla caratterizzazione delle forme di HIV circolanti in campioni biologici di 70 individui detenuti in differenti istituti di detenzione sul territorio nazionale, raccolti nell’ambito di progetti precedenti. Negli individui migranti le forme di HIV erano rappresentate per l’86% da varianti di sottotipo non-B, mentre nei detenuti, in grande maggioranza italiani, le varianti di sottotipo B erano largamente prevalenti.
- “Studio epidemiologico, clinico e virologico in popolazioni di migranti HIV-positivi. Il monitoraggio epidemiologico delle varianti virali quale possibile intervento di prevenzione”. Nel 2015 il progetto si è concluso con la raccolta dei campioni e la caratterizzazione molecolare delle varianti isolate. Anche con il contributo di altri progetti, sono stati raccolti campioni biologici da 434 migranti afferenti a centri clinici sparsi sul territorio italiano. Gli individui provenivano da numerose aree geografiche del pianeta. In particolare, il 50,9% era nativo dell’Africa Occidentale, il 15,9% del Sudamerica, l’11,5% del Nord Africa, il 9,0% dell’Europa Centrale e orientale e il 9,0% dell’Asia. In percentuali minori erano rappresentati individui provenienti dall’Africa Orientale e Centrale. I risultati hanno messo in evidenza che l’80% delle varianti di HIV caratterizzate apparteneva a sottotipi non B con una prevalenza elevata (42,9%) di CRF, anche molto complesse (forme cpx). La forma di HIV con maggiore prevalenza era la CRF02_AG (29,5%) seguita dai sottotipi B (20%), G(15,2%) e da altri numerosi sottotipi e CRF. Sono state rilevate DRMs verso tre classi di farmaci antiretrovirali (NRTI, NNRTI e PI) nel 18,1% dei pazienti, tra cui 2 pazienti *naïve* per la terapia antiretrovirale. Questi dati indicano la necessità un continuo e costante monitoraggio delle varianti di HIV circolanti nel nostro Paese, sia in popolazioni sensibili (quali, migranti, detenuti, tossicodipendenti, ecc.) sia nella popolazione generale.

Attività programmata 2016

Il progetto “Il monitoraggio epidemiologico/molecolare dei sottotipi e delle forme circolanti di HIV quale intervento di prevenzione” sarà ancora attivo nel 2016. Nell’ambito di questo progetto si prevede di continuare la caratterizzazione molecolare delle varianti di HIV nelle popolazioni sensibili e anche nella popolazione generale paragonando i dati ottenuti tra le diverse popolazioni. In particolare, si cercherà di raccogliere campioni di individui con diagnosi

Rapporti ISTISAN 16/17

recente di infezione da HIV. Verranno valutate la prevalenza di ceppi non-B e quella di varianti con DRMs e la prevalenza di infezioni da virus delle epatiti (HBV e HCV), che si stima essere particolarmente elevata in alcune popolazioni quali la popolazione carceraria. Questi dati, ancora scarsamente disponibili per il nostro Paese, forniranno una base per permettere approcci di Sanità Pubblica in grado di prevenire la diffusione di nuove varianti di HIV e di infezioni da virus delle epatiti non solo nelle popolazioni “sensibili”, ma anche nella popolazione generale italiana.

Program to support the Ministry of Health of South Africa in the implementation of a national program of global response to HIV&AIDS

Il Programma prevede attività di supporto ai programmi del Ministero della Salute del Sudafrica (*National Department of Health*, NDOH) mirati a contenere la diffusione dell'infezione da HIV nel territorio nazionale. È implementato dall'ISS, tramite il Centro Nazionale AIDS, in cooperazione con il *Department of Health* del Sudafrica in associazione con il *South African AIDS Vaccine Initiative* (SAAVI) del *Medical Research Council* sudafricano.

Il Programma è organizzato in tre componenti:

- Componente 1. Rafforzamento del Servizio Sanitario del Sudafrica in siti sudafricani selezionati.
- Componente 2. Trasferimento tecnologico ad una azienda sudafricana a partecipazione pubblica per la creazione di una struttura per la produzione di vaccini in ottemperanza alla normativa GMP.
- Componente 3. Sperimentazione del vaccino contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat di HIV-1, sviluppato dal Centro Nazionale AIDS: conduzione del trial vaccinale di Fase II denominato ISS T-003.

Componente 1. L'intervento, a supporto dei piani strategici nazionali e provinciali, prevede il supporto delle *Health Facilities* e delle Comunità locali nelle seguenti Province: i) Gauteng, Distretto Sanitario “Tswane 1”; ii) Eastern Cape, Distretto Sanitario “OR Thambo”; iii) Mpumalanga, Distretto Sanitario “Ehlanzeni”; Distretto Sanitario “Gert Sibande”; Distretto Sanitario “Nkangala”; iv) Kwazulu Natal (KZN), Distretto Sanitario “Umzinyathi”.

L'intervento è stato attuato mediante l'implementazione di 3 direttrici:

- Fornitura di equipaggiamento volto a:
 - rafforzare l'assistenza medica quotidiana attraverso fornitura di piccole attrezzature cliniche;
 - favorire il raggiungimento degli Standard Nazionali (*National Core Standards*);
 - potenziare l'archiviazione e la gestione delle cartelle cliniche e dei registri ART;
 - potenziare l'informatizzazione dei dati, tramite la fornitura di computer, hard-driver e software.
- Mobilitazione di risorse umane: personale medico e paramedico.
Il Programma ha provveduto al reclutamento e alla dislocazione presso le cliniche pubbliche di personale specializzato locale in supporto al Sistema Sanitario Distrettuale, e in particolare quattro medici e due assistenti sociali nei distretti sanitari delle Province di Mpumalanga e dell'*Eastern Cape* (il personale è stato organizzato in “team mobili” per il supporto alle *Health Facility* più disagiate); dieci *Data Capturers* nel distretto OR

Rapporti ISTISAN 16/17

Thambo (Eastern Cape) con l'obiettivo di potenziare la raccolta dei dati nel quadro del Sistema Informativo Sanitario Distrettuale (DHIS).

- Addestramento e Formazione Professionale mediante l'organizzazione di corsi volti a:
 - qualificare il personale infermieristico per la somministrazione della terapia anti-retrovirale (corsi NIMART – *Nurse Initiated Management of ART*);
 - aggiornare e formare personale medico e infermieristico nei seguenti settori: management dell'infezione da HIV; management della terapia antiretrovirale e dell'aderenza alla terapia; controllo della Tuberculosis e delle malattie sessualmente trasmesse; qualificare e certificare il personale medico e infermieristico nella dispensazione dei farmaci.

La Componente 1 del Programma prevede inoltre la creazione di una piattaforma clinica e laboratoristica per la conduzione di ricerca clinica nel settore pubblico. In questo contesto, è stata potenziata una Unità di Ricerca Clinica (MeCRU, Università di Limpopo Medunsa Campus) nella provincia del Gauteng ed è stata sviluppata una nuova Unità di Ricerca Clinica (WSUHVRU; Università di Walter Sisulu) nella regione di Mthatha (Provincia dell'Eastern Cape). Le Unità di Ricerca Clinica sono state fornite di laboratori attrezzati e farmacia e il personale formato secondo *Good Clinical Practice* (GCP) e *Good Clinical Laboratory Practice* (GCLP).

La piattaforma clinico-laboratoristica è stata realizzata mediante l'integrazione con le cliniche pubbliche, i laboratori diagnostici pubblici, e i laboratori centralizzati (ISS, IFO, S. Orsola) in Italia. La piattaforma è stata validata con la conduzione di uno studio osservazionale (ISS OBS T-004) conclusosi con l'arruolamento di 534 volontari a MeCRU e WSUHVRU.

Le attività in questo settore hanno visto il coinvolgimento delle comunità locali, con la creazione di *Community Advisory Boards* presso le due Unità di Ricerca Clinica.

Componente 2. L'intervento, volto a generare e sedimentare nel Paese capacità per la produzione di vaccini ricombinanti per uso umano, prevede la fornitura di risorse, formazione e trasferimento tecnologico in supporto allo sviluppo della struttura GMP presso "BIOVAC", a Città del Capo (Provincia del Western Cape). L'intervento si è concluso con la realizzazione della struttura GMP e il completo trasferimento della tecnologia per la produzione della proteina Tat, il cui processo produttivo è stato riprodotto con successo presso BIOVAC. Si è ora in attesa della certificazione GMP da parte delle autorità regolatorie locali (*Medicines Control Council*, MCC).

Componente 3. L'intervento prevede la conduzione del *trial* vaccinale terapeutico ISS T-003 presso l'Unità di Ricerca MeCRU, l'analisi dei dati e la diffusione dei risultati conseguiti. A questo scopo, sono state espletate tutte le attività preparatorie (formazione, attività regolatorie - ivi incluse la sottomissione dei protocolli ai comitati etici e ad MCC – potenziamento delle strutture, finalizzazione delle *standard operational procedures* (SOP), simulazione di tutte le attività, importazione, stoccaggio e distribuzione del vaccino a MeCRU, ottenimento dell'autorizzazione ad inviare campioni biologici per le analisi di seconda linea in Italia presso ISS. Il *trial* vaccinale ha avuto inizio nel marzo 2013. La *Contract Research Organization* locale "Triclinium" è stata contrattata per il monitoraggio delle procedure di esecuzione, nonché per il supporto allo sponsor nella conduzione del *trial*.

Resoconto attività 2015

Nel corso del 2015, nel quadro della Componente 1 del Programma, l'intervento volto al raggiungimento degli standard di qualità nazionali per quanto concerne le sale di attesa e le farmacie delle cliniche pubbliche nelle aree di progetto e al rafforzamento del sistema

Rapporti ISTISAN 16/17

informativo sanitario distrettuale, è stato completato nei Distretti e Sub-distretti delle Province del Gauteng e Mpumalanga. Nella Provincia del Gauteng è stato completato l'intervento volto al completamento dei registri elettronici pre-ART in sei cliniche nell'area di reclutamento di MeCRU. Nella Provincia dell'*Eastern Cape* sono state completate le forniture di apparecchiature elettroniche per la raccolta e analisi dei dati (computer e stampanti multifunzionali), mentre è previsto un ulteriore sforzo per quanto concerne l'archiviazione e la gestione delle cartelle cliniche. Nell'ambito della Componente 2, si è tutt'ora in attesa della certificazione della struttura produttiva GMP di vaccini BIOVAC da parte del *Medicines Control Council* (MCC).

Infine, nell'ambito della Componente 3 del programma, nel gennaio 2015 è iniziato lo studio di follow-up del *trial* vaccinale (ISS T-003 EF-UP) volto alla valutazione della durata delle risposte immuni al vaccino e allo studio degli effetti sui serbatoi di latenza virale.

Attività programmata 2016

Nel corso del 2016, nel quadro della Componente 1 del Programma, verrà completato nella Provincia dell'*Eastern Cape* l'intervento volto al rafforzamento dell'archiviazione e della gestione delle cartelle cliniche. Nella Provincia del Gauteng, verranno completate le attività volte a dar accesso all'Unità di Ricerca Clinica MeCRU ai registri elettronici ART e pre-ART delle cliniche pubbliche nell'Area di reclutamento. L'accesso è volto al potenziamento dei data base a disposizione della Unità di Ricerca Clinica, nel rispetto delle procedure della *privacy*, per studi di caratterizzazione dell'area di reclutamento e il disegno degli studi clinici.

Nel quadro della Componente 3 del programma verrà completato a MeCRU lo studio di follow-up del *trial* vaccinale (ISS T-003 EF-UP).

Programmi di prevenzione dell'infezione da HIV

Rientrano all'interno di questo Progetto Speciale, i seguenti progetti specifici dedicati a programmi mirati di prevenzione e alla sorveglianza dei comportamenti a rischio di infezione da HIV:

- MEET. *Meeting the health literacy needs of immigrant populations*. Il Centro Nazionale per la Ricerca sull'AIDS ha partecipato al progetto MEET finanziato con il supporto della Commissione Europea nell'ambito del *Lifelong Learning Programme Grundtvig 2013* (*Project number 540139-LLP-1-2013-1-IT-GRUNDTVIG-GMP*) relativamente alla prevenzione dell'infezione da HIV e AIDS. Il progetto è stato realizzato dal Centro in collaborazione con l'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione (UO RCF) del Dipartimento Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate in partenariato con: *Oxfam Italia* (Coordinatore) and *Verein Multikulturell* due ONG specializzati nella migrazione, integrazione e intercultura; RITA (UK) - *Research Innovation and Transformation*; *Polibienestar Public Research Institute* dell'Università di Valencia; CARDET, una organizzazione indipendente di ricerca e sviluppo, sita a Cipro. Il progetto è stato finalizzato a migliorare le competenze di coloro i quali si occupano della formazione degli adulti in campo sanitario aventi come utenti i migranti. L'intento era quello di evitare barriere per i migranti nell'accesso all'assistenza sanitaria, attraverso il rafforzamento del riconoscimento della diversità e l'acquisizione di competenze relative alla migrazione da parte degli operatori sanitari. Il progetto si

Rapporti ISTISAN 16/17

- proponeva di aggiornare e trasferire il modello di Educatore di Salute di Comunità “ESC” creato nel Regno Unito.
- “Studio di fattibilità di un Sistema di Sorveglianza di seconda generazione dell’infezione da HIV in gruppi vulnerabili”. Il Centro Nazionale per la Ricerca sull’AIDS è partner di un progetto coordinato dall’Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione del Dipartimento MIPI e finanziato dal Ministero della Salute, mirato a sperimentare la fattibilità di un Sistema di Sorveglianza di seconda generazione dell’infezione da HIV in gruppi vulnerabili al fine di ottenere risultati atti a definire una base conoscitiva utile per attivare un Sistema innovativo di Sorveglianza di seconda generazione. Lo studio si basava sulla somministrazione di questionari a studenti (15-18 anni), giovani (19-24 anni) e persone straniere (24-49 anni).
 - “Integrazione sociosanitaria cittadini Paesi Terzi (SA.FE.)” Il CNAIDS ha collaborato al Progetto “Integrazione sociosanitaria cittadini Paesi Terzi” (SA.FE.) presentato dall’Organizzazione Internazionale per le Migrazioni (OIM) per il Progetto Codice 106741 del Ministero della Salute per l’azione di Interventi di promozione della cultura della prevenzione. Le finalità del progetto riguardano attività di formazione mirate alle associazioni di migranti e ad operatori socio-sanitari.

Resoconto attività 2015

Nel 2015 sono state svolte le seguenti attività:

- MEET. *Meeting the health literacy needs of immigrant populations*. Il Centro Nazionale per la Ricerca sull’AIDS ha curato le linee guida per la conduzione della *need analysis*, dell’analisi del contesto e della normativa esistente in materia di accesso ai servizi per l’applicazione del modello di intervento. Il Centro ha inoltre collaborato alla stesura delle linee guida per l’applicazione del modello di intervento, del manuale di formazione dell’ESC, alla implementazione della struttura del corso di formazione Grundtvig e della piattaforma *e-learning* per formatori e tirocinanti con particolare riguardo alla prevenzione dell’infezione da HIV e AIDS. Il progetto si è concluso con una conferenza finale curata dal CNAIDS per la presentazione degli *output*, dei risultati e di un documento di *policy* sanitaria finalizzato all’esame della metodologia utilizzata per sviluppare il curriculum e l’adozione della figura dell’Educatore di Salute di Comunità nei servizi sanitari che accolgono la popolazione migrante. Un resoconto della Conferenza finale è stato pubblicato sul *Notiziario dell’Istituto Superiore di Sanità*.
- Studio di fattibilità di un Sistema di Sorveglianza di seconda generazione dell’infezione da HIV in gruppi vulnerabili. Il CNAIDS è stato partner del progetto coordinato dall’Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione del Dipartimento MIPI e finanziato dal Ministero della Salute. Il CNAIDS ha collaborato alla prima fase del progetto, pertanto, ha concluso le proprie attività nell’ambito del progetto nell’anno 2014.
- Integrazione sociosanitaria cittadini Paesi Terzi (SA.FE.). Nel corso del 2015, nella fase di formazione delle comunità migranti, target di progetto, il Centro Nazionale AIDS ha fornito il proprio supporto attraverso il trasferimento e l’adattamento della metodologia didattica e sperimentale finalizzata alla formazione dell’ESC, già utilizzata per la prevenzione dell’infezione da HIV/AIDS. La partecipazione ai lavori ha riguardato le azioni correlate alla realizzazione di un percorso formativo per le associazioni dei migranti e operatori sanitari e alla fase di sviluppo e di elaborazione del messaggio informativo e, infine, alla fase di concertazione territoriale. Il CNAIDS ha indicato le azioni e gli strumenti necessari allo sviluppo di un modello di intervento mirato alla

Rapporti ISTISAN 16/17

promozione della salute, gli obiettivi da prefissare, gli indicatori di monitoraggio e la valutazione dell'esito dell'intervento, nonché le indicazioni fornite dell'ECDC per sviluppare le aree di azioni per la ricerca e gli interventi mirati in Sanità Pubblica in materia di HIV e AIDS, Tubercolosi e malattie prevenibili da vaccinazione.

Attività programmata 2016

I progetti si sono tutti conclusi nel 2015, tuttavia, in considerazione della progressiva attività formativa, il CNAIDS prevede di sviluppare procedure operative standard per la formazione degli operatori sanitari, secondo le raccomandazioni dell'ECDC su aree di ricerca e di intervento in materia di salute pubblica per l'HIV/AIDS con particolare riguardo agli operatori sanitari che lavorano a stretto contatto con le comunità di migranti. In termini di sviluppo delle competenze culturali da parte degli operatori socio-sanitari, si prevede di fornire strategie di informazione e la metodologia utili a raggiungere i gruppi vulnerabili anche attraverso l'implementazione della conoscenza del Modello dell'Educatore di Salute di Comunità (ESC).

Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) raccoglie le segnalazioni di trattamento con ormone somatotropo ed è operativo presso l'ISS dal 1993, in base a disposizioni che hanno regolamentato la prescrizione di farmaci a base di ormone somatotropo. Provvedimenti successivi hanno definito i criteri diagnostici, la prescrivibilità da parte di Centri specializzati e la segnalazione ad appositi registri regionali, trasmessi annualmente all'ISS. Queste disposizioni sono aggiornate periodicamente e attualmente è in vigore la Nota 39 pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* del 5/7/2014 n. 154, come Determina dell'AIFA del 19 giugno 2014, con cui sono state aggiornate le limitazioni, i criteri diagnostici e le avvertenze alla prescrizione di questa terapia, ribadendo l'incarico all'ISS della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un registro informatizzato, in collaborazione con le Commissioni Regionali identificate dalle singole Regioni. Viene anche ribadito il concetto della registrazione delle prescrizioni come atto necessario e indispensabile per la rimborsabilità della terapia da parte dell'SSN.

Per costruire il registro informatizzato, è stata progettata e realizzata dal Gruppo di Lavoro dell'RNAOC, in collaborazione con un gruppo di esperti clinici e dell'AIFA, una scheda web di segnalazione, strutturata in accordo con quanto previsto dalle note AIFA. La scheda è attualmente online e, mediante credenziali di accesso, consente l'inserimento di dati anagrafici e clinici relativi a soggetti in trattamento con ormone della crescita da parte dei Centri prescrittori individuati dalle Regioni di appartenenza. L'informatizzazione consente l'inserimento dei dati in maniera facilitata e guidata, l'elaborazione dei dati immessi e la produzione di rapporti, sia da parte delle Regioni che da parte del Registro Nazionale, fornendo gli strumenti per esercitare l'attività di controllo su adeguatezza e sicurezza.

L'RNAOC, quindi, si presenta come uno strumento di sorveglianza farmacologica e di monitoraggio clinico-epidemiologico del trattamento con ormone della crescita, che provvede alla mancanza di basi dati sufficientemente complete, sia a livello internazionale che nazionale.

È importante, inoltre, sottolineare il ruolo dell'RNAOC come coordinamento e supporto alle attività di farmacovigilanza deputate alle Regioni, con le funzioni aggiuntive della possibilità di elaborare dati a livello nazionale, condizione necessaria considerando che il deficit di GH

Rapporti ISTISAN 16/17

rappresenta una patologia “rara” e l’importanza di esercitare controllo su eventuali fenomeni di abuso che potrebbero non emergere a livello locale.

La funzione dell’RNAOC come strumento di formazione e informazione è parte integrale delle sue attività e si estrinseca attraverso l’organizzazione di giornate di formazione e informazione, in cui vengono coinvolte tutte le realtà interessate a questo tema, tra cui il convegno annuale, e corsi di formazione finalizzati alla raccolta dei dati e all’utilizzo della scheda web.

L’RNAOC rappresenta, quindi, un importante strumento di sanità pubblica, che si propone di garantire la correttezza diagnostica e l’appropriatezza d’uso dell’ormone e opera attraverso le segnalazioni provenienti dai Centri, accreditati dalle Regioni e dalle PA per la diagnosi del deficit di GH e per la prescrizione della terapia sostitutiva con ormone della crescita.

Resoconto attività 2015

Relativamente all’aggiornamento dell’applicativo web, i contenuti sono costantemente aggiornati in relazione alla normativa e alle esigenze degli utenti. Di rilievo l’aggiornamento della scheda “Terapia” sulla base delle disposizioni AIFA sui farmaci autorizzati in fascia A.

Per gli accreditamenti, al 2015 hanno aderito 17 regioni con 162 centri/239 UO e risultano 336 accreditamenti, di cui 232 supervisor, 91 utenti e 13 esaminatori regionali.

Riguardo l’integrazione dei database regionali il Piemonte, il Veneto, il Lazio, la Campania e la Lombardia hanno database regionali per le prescrizioni di terapia con rGH, con diverse tipologie di raccolta. È stato elaborato e proposto un file di “scambio” in cui sono riportati i campi obbligatori dell’applicativo web, su cui sono state elaborate le tabelle di transcodifica, e, con tale procedura, Piemonte, Veneto, Campania e Lazio hanno comunicato i propri dati.

Sono state effettuate elaborazioni nazionali: l’estrazione del database è effettuata a cadenza semestrale e sui dati si effettuano controlli di congruità e le successive analisi. La verifica dei dati ha identificato assenze o incongruenze nelle schede “Residenza”, “Diagnosi” e “Terapia”, che hanno comportato la richiesta di integrazione/correzione da parte del centro clinico.

Nel 2015 è stato attivo un corso FAD dal titolo “Utilizzo della piattaforma web per le segnalazioni di trattamento con l’ormone della crescita al Registro Nazionale degli Assuntori dell’Ormone della Crescita”, accreditato ECM, che ha avuto l’obiettivo di agevolare la compilazione della scheda di segnalazione.

Il sito web dell’RNAOC ([www. http://www.iss.it/rnoc](http://www.iss.it/rnoc)) viene costantemente aggiornato con le informazioni utili nella tematica del trattamento con rGH.

L’RNAOC invia una newsletter quadrimestrale a tutti gli utenti accreditati al registro, pubblicata anche sul sito web, che aggiorna sulle attività dell’RNAOC, la normativa, le novità scientifiche e gli appuntamenti nell’area tematica. Nel 2015 sono state diffuse 4 newsletter.

Come previsto dalla Nota 39, l’RNAOC produce un rapporto annuale che raccoglie le attività del registro, pubblicato come volume dei Rapporti ISTISAN, inviato all’AIFA e alla Conferenza degli Assessori Regionali alla Sanità.

Relativamente all’attività di coordinamento, è stato elaborato un documento prodotto con le Società Scientifiche “A supporto delle attività delle commissioni regionali per il GH: dati dalla letteratura scientifica. Documento congiunto” sul tema delle autorizzazioni al trattamento con rGH sottoposte alle Commissioni Regionali per il GH. Il documento è stato sottoposto al Tavolo per la Farmaceutica della Conferenza Stato-Regioni in modo da renderlo disponibile agli organi regionali competenti.

Rapporti ISTISAN 16/17

Attività programmata 2016

Nel 2016 si prevede di mantenere e implementare le attività svolte nel 2015, che consistono soprattutto nel costante aggiornamento dell'applicativo web, sia in termini di contenuti che di accreditamenti. In particolare è vitale mantenere i rapporti con le Regioni che hanno attuato un maggior rigore nella definizione dei criteri per l'accreditamento dei Centri prescrittori, insieme al necessario aggiornamento che riguarda il personale afferente alle Unità Operative, per trasferimenti, pensionamenti, ecc.

Per quanto riguarda le Regioni che possiedono sistemi di segnalazione indipendenti verranno attuate le procedure di connessione con i database locali per l'integrazione dei dati annuali.

È prevista l'analisi e l'elaborazione dei dati nazionali sulle prescrizioni ottenuta attraverso la integrazione con i database delle Regioni non aderenti alla piattaforma web.

Si intende proporre una seconda edizione del corso FAD, in modo da ampliare la quota di utenti che possa frequentare il corso.

Proseguirà il costante aggiornamento del sito web e l'invio delle newsletter trimestrali, in modo da tenere aggiornati i soggetti interessati all'argomento e gli utenti dell'applicativo web, cui è principalmente diretta la newsletter.

Sarà conclusa la preparazione di un secondo documento congiunto, insieme con le Società Scientifiche, che si propone di supportare le Regioni nella definizione dei criteri per l'accreditamento dei centri prescrittori di rGH e si completerà la procedura di accordo di collaborazione scientifica con la Società di Endocrinologia.

Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori

Il Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori ha l'obiettivo di stimare l'occorrenza degli eventi coronarici e cerebrovascolari, fatali e non fatali, in aree geografiche rappresentative del Paese. In particolare permette di calcolare indicatori di frequenza di malattia, quali tasso di attacco (primi eventi e recidive), prevalenza, incidenza (nuovi eventi), letalità e di valutare la frequenza di utilizzo di procedure diagnostiche e terapeutiche in fase acuta e post-acuta, studiando l'associazione tra letalità e procedure diagnostico-terapeutiche e l'associazione fra fattori di rischio e gravità della malattia.

Nasce intorno alla fine degli anni '90 grazie all'esperienza del Progetto MONICA (*Monitoring Cardiovascular Diseases* WHO) nelle aree Friuli, Brianza e Latina attraverso la realizzazione di procedure semplificate per la sorveglianza delle malattie cardiovascolari, atte a divenire strumenti agili di impiego corrente in sanità pubblica. Dette procedure semplificate sono state applicate come studio pilota in alcune aree (Caltanissetta, Modena, Napoli, Roma) producendo risultati apprezzabili; questa esperienza ha indicato l'esigenza di sistemi di standardizzazione e validazione che migliorino la comparabilità dei dati. Il sistema semplificato è nato dalla constatazione che i registri MONICA, seppur molto accurati, necessitavano di un sofisticato sistema di validazione degli eventi, eccessivamente dispendioso per una implementazione a livello nazionale. La metodologia oggi applicata è standardizzata e validata, in modo da permettere la valutazione dell'andamento temporale e del gradiente geografico degli eventi coronarici e cerebrovascolari. L'identificazione degli eventi si basa sull'appaiamento dei dati di mortalità e delle diagnosi di dimissione ospedaliera; la validazione di un campione di eventi scelti in modo casuale durante tutto l'arco del singolo anno permette di identificare i valori predittivi positivi (VPP) dei singoli codici delle malattie cardio-cerebrovascolari, al fine

Rapporti ISTISAN 16/17

di stimare gli eventi coronarici correnti fatali e non fatali, “pesati” secondo coefficienti probabilistici derivati dalla concordanza delle cause di morte e di dimissione ospedaliera con le categorie diagnostiche MONICA e valutarne la letalità a 28 giorni.

Tale metodologia ha permesso anche di confrontare nuovi e vecchi criteri per la definizione di infarto del miocardio e accidente cerebrovascolare basati sui ‘nuovi’ criteri per la definizione epidemiologica della sindrome coronarica acuta, e dell’ictus ischemico ed emorragico basati su nuovi marcatori biochimici (CKMB, troponina), molto sensibili nella identificazione degli eventi coronarici e all’utilizzo di nuove tecnologie diagnostiche (risonanza magnetica e TAC). In letteratura esiste un dibattito ancora aperto sulla modalità più appropriata di gestione dei dati relativi alla ospedalizzazione degli eventi cerebrovascolari, considerata la necessità di ottenere indicatori di severità della malattia.

Il registro di popolazione non include gli eventi non fatali che si verificano fuori dell’area di sorveglianza. Di qui la necessità di integrare il Registro con i dati raccolti attraverso l’*Health Examination Survey* (HES). Le HES si basano su campioni di popolazione generale estratti in modo casuale, particolarmente utili per fornire indicazione sui comportamenti e sui determinanti della salute: attraverso esami diretti della popolazione vengono raccolti informazioni utili per valutare la prevalenza delle malattie croniche, la necessità e l’accesso ai servizi socio-sanitari, la capacità funzionale; il contributo dato al Registro consta nella valutazione degli eventi attraverso questionari standardizzati ed ECG letto con il codice Minnesota. Infine, attraverso il follow-up delle coorti longitudinali incluse nel progetto CUORE–Epidemiologia e Prevenzione delle Malattie cardio-cerebrovascolari, l’identificazione dello stato in vita, l’identificazione degli eventi sospetti fatali e non fatali, coronarici e cerebrovascolari e la loro validazione attraverso l’applicazione di criteri diagnostici standardizzati, è possibile stimare l’incidenza (primo evento) nella popolazione italiana adulta.

Il Registro segue la metodologia raccomandata dal progetto EUROCISS-*Cardiovascular Indicators Surveillance Set* supportato dalla DG-SANCO nell’ambito dell’*Health Monitoring Programme* di cui l’ISS è stato coordinatore. Nell’ambito del Progetto EUROMED-A *population-based AMI Register: assessing the feasibility for a pilot study to implement a surveillance system of acute myocardial infarction in mediterranean countries according to EUROCISS recommendations*, coordinato dall’ISS, è stato sviluppato dal reparto di Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari del CNESPS un software, che permette inserendo i dati relativi alla popolazione in osservazione, le SDO, la mortalità di identificare il campione di eventi sospetti da validare, aggiornare il sistema con i valori predittivi positivi dei singoli codici di dimissione ospedaliera e di morte, calcolare gli eventi correnti e la letalità a 28 giorni. Tale software è scaricabile dal sito www.cuore.iss.it. Associato al software è disponibile un pacchetto formativo per gli operatori che si occupano del registro. Il software e il pacchetto formativo sono stati utilizzati per la realizzazione del registro di popolazione degli eventi cardiovascolari nell’area di Zagabria in Croazia.

Resoconto attività 2015

È stato recuperato il database, in formato grezzo, dove sono raccolti, per le 7 UO (Friuli Venezia Giulia, Brianza, Veneto, Modena, Firenze, Napoli e Caltanissetta) del Registro, i dati relativi al 2004-05 per circa 5.000.000 di popolazione residente di età 35-74 anni: SDO, mortalità, popolazione residente e i dati di 2000 eventi coronarici e cerebrovascolari validati per ogni UO recuperati direttamente dalle cartelle cliniche. I dati sono stati raccolti dalle UO attraverso un software creato *ad hoc* e inviati ad un server centrale.

È stato istituito il Registro degli Eventi Coronarici e Cerebrovascolari nella Provincia di Latina in cui opera, già da lungo tempo, il Registro Tumori grazie all’accordo di collaborazione

Rapporti ISTISAN 16/17

con la ASL di Latina. Questa attività consente di sfruttare in modo sinergico le diverse competenze ed esperienze del Reparto da una parte, e quelle del Registro Tumori dall'altra, per valutare l'occorrenza delle due principali malattie cronico-degenerative in un'area importante del Centro Italia. Il neo-registro utilizza il software sviluppato e messo a punto dal reparto, scaricabile dal sito del progetto CUORE (www.cuore.iss.it).

I dati e la metodologia del Registro sono stati presentati presso l'ISS a Roma al *3rd International Summer School on Rare Disease and Orphan Drug Registries, 21-23 September 2015*.

Il 1° maggio 2015 è partito il Progetto europeo BRIDGE –*Health, Bridging information and data generation for evidence-based health policy and research*. Il Progetto ha l'obiettivo di costruire le basi per un Sistema comprensivo, integrato e sostenibile di *Health Information*. Il Reparto coordina il *Working Package 8-Platform for population based registries*. Attraverso la costituzione di un network di esperti ha l'obiettivo di unificare, armonizzare e diffondere le procedure, i metodi e le migliori pratiche relative ai registri di popolazione in una piattaforma comune per produrre e fornire indicatori di salute sulla occorrenza, la qualità dell'assistenza e gli esiti relativi alle patologie croniche in Europa, partendo dalle esperienze esistenti dei diversi registri di popolazione. È stato elaborato un questionario *ad hoc* per la raccolta delle principali informazioni metodologiche e operative relative ai registri di popolazione che è stato utilizzato per intervistare i responsabili dei registri di popolazione in diversi ambiti di patologia (Cardiovascolare, Tumori, Malattie Rare, Ipotiroidismo congenito, incidenti e avvelenamenti), dispositivi e prodotti medici (protesi d'anca, omero, rotula, artroprotesi, trapianto d'organo e di tessuto), eventi (gemelli). Sempre nell'ambito del progetto BRIDGE-*Health* il Reparto coordina l'*Horizontal Activity HA5 'Data quality methods'* con l'obiettivo di unificare e definire i principali metodi e suggerire raccomandazioni comuni per valutare la qualità dei dati e degli indicatori a livello europeo in modo da assicurare affidabilità e comparabilità delle informazioni di salute tra i Paesi e le regioni.

È stato recuperato il database, in formato grezzo, dove sono raccolti, per le 7 UO (Friuli VG, Brianza, Veneto, Modena, Firenze, Napoli e Caltanissetta) del Registro, i dati relativi al 2004-05 per circa 5.000.000 di popolazione residente di età 35-74 anni: SDO, mortalità, popolazione residente e i dati di 2000 eventi coronarici e cerebrovascolari validati per ogni UO recuperati direttamente dalle cartelle cliniche. I dati sono stati raccolti dalle UO attraverso un software creato *ad hoc* e inviati ad un server centrale.

È stato istituito il Registro degli Eventi Coronarici e Cerebrovascolari nella Provincia di Latina in cui opera, già da lungo tempo, il Registro Tumori grazie all'accordo di collaborazione con la ASL di Latina. Questa attività consente di sfruttare in modo sinergico le diverse competenze ed esperienze del Reparto da una parte, e quelle del Registro Tumori dall'altra, per valutare l'occorrenza delle due principali malattie cronico-degenerative in un'area importante del Centro Italia. Il neo-registro utilizza il software sviluppato e messo a punto dal reparto, scaricabile dal sito del progetto CUORE (www.cuore.iss.it).

Attività programmata 2016

È previsto un ulteriore aggiornamento e sviluppo del software per l'implementazione del Registro assieme al Registro Tumori nell'area di Latina: la possibilità di gestire ed elaborare più anni di raccolta dei dati SDO, mortalità e popolazione residente; di utilizzare le cause di morte (primarie e secondarie) in modo completamente indipendente; di selezionare campioni di eventi, stimare i VPP dei codici ICD ed elaborare gli indicatori di occorrenza (tassi di attacco e letalità) per più anni di registrazione in modo indipendente o cumulato; l'introduzione di controlli di qualità sui dati raccolti (es. la possibilità di evidenziare tutti i ricoveri relativi ad un singolo

Rapporti ISTISAN 16/17

soggetto per un controllo di coerenza); l'introduzione degli algoritmi di validazione degli eventi coronarici e cerebrovascolari sia secondo i criteri diagnostici MONICA che secondo i 'nuovi' criteri ESC/ACC.

È previsto l'avanzamento e il completamento delle attività di decodifica, organizzazione, pulizia e verifica dei dati relativi al 2004-05 estratti dal database del Registro e lo svolgimento delle analisi per la stima dei VPP dei codici ICD, dei tassi di attacco e della letalità degli eventi coronarici e cerebrovascolari nelle 7 aree del Registro utilizzando la versione aggiornata del software.

A livello internazionale saranno realizzate le attività previste nell'ambito del coordinamento del WP8 e della HA5 del progetto BRIDGE. Il WP8 prevede per il 2016 l'allargamento e il consolidamento del network di esperti di registri di popolazione, la raccolta di procedure e metodologie adottate per la realizzazione di registri di popolazione al fine di produrre il manuale delle operazioni con un modello *step-wise*. È previsto anche un report per la formazione degli operatori sanitari impegnati nella realizzazione e conduzione dei registri di popolazione. La HA5 prevede il completamento della raccolta delle informazioni sulla valutazione della qualità dei dati nei diversi ambiti dei registri di popolazione attraverso il questionario *ad hoc* e la elaborazione di suggerimenti e raccomandazioni comuni sulla valutazione della qualità dei dati in ambito europeo. Sono inoltre da implementare gli scambi di esperienze con gli altri Paesi, e in Italia fra le regioni, che saranno supportati con il nuovo progetto CCM "Creazione e sviluppo del network italiano a supporto del progetto europeo BRIDGE-Health" finalizzato a dare strutturazione e sostenibilità alle attività europee nel campo della *health information*.

Il Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori è stato inserito nell'elenco A2) "Registri di patologia di rilevanza nazionale e regionale del DPCM-Sistemi di sorveglianza e registri in base all'art. 12 del DL 179/2012. Tale DPCM è tuttora in discussione alla Camera e al Senato, e la sua approvazione rappresenta un passo fondamentale per favorire l'implementazione del Registro a livello sia locale che nazionale.

Registro nazionale degli ipotiroidei congeniti (RNIC)

Il Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti è attivo dal 1987 e ad esso partecipano tutti i Centri di Screening Neonatale e i centri deputati alla cura e al follow-up dell'Ipotiroidismo Congenito (IC) che operano nel nostro Paese. Il Registro è stato avviato come progetto del Ministero della Sanità nel 1987 e, come previsto dal DPC del 9/7/1999 (*Gazzetta Ufficiale* n. 170 del 22/7/1999), il suo coordinamento è affidato all'ISS, che ha il compito di raccogliere, conservare ed elaborare i dati relativi ai bambini affetti da IC identificati sul territorio nazionale.

La raccolta delle informazioni anonime relative ai bambini ipotiroidei viene effettuata tramite schede informatizzate contenenti i risultati dei test di *screening*, l'obiettività clinica dei neonati nella prima settimana di vita, l'anamnesi familiare e materna in gravidanza, i dati biochimici e strumentali relativi al periodo pre-trattamento, l'inizio e il dosaggio della terapia, la presenza di eventuali malformazioni congenite associate, i dati relativi al follow-up ad un anno di vita e quelli relativi all'eventuale rivalutazione della diagnosi a 2-3 anni di vita. I 25 Centri di Screening attivi sul territorio sono responsabili della accurata compilazione delle schede e del loro invio all'ISS che provvede alla elaborazione dei dati e al ritorno dell'informazione a tutti i partecipanti al registro.

Gli obiettivi che il Registro si propone sono:

- la verifica dell'efficienza e dell'efficacia del programma di screening neonatale per l'IC;
- la sorveglianza delle fluttuazioni spazio-temporali dell'incidenza della patologia;

Rapporti ISTISAN 16/17

- l'individuazione dei principali fattori di rischio per la patologia e la promozione di studi multicentrici di tipo eziologico.

Il Registro ad oggi contiene informazioni su circa 5500 nati affetti da forme permanenti e transitorie di IC. Data l'elevata rappresentatività delle informazioni raccolte, il Registro negli anni si è rivelato non solo un efficace strumento di sorveglianza, ma anche un potente strumento di ricerca epidemiologica. Dai dati del Registro infatti, si sono originati studi che hanno contribuito alla caratterizzazione dei bambini affetti dalle diverse forme di IC, hanno consentito di confermare definitivamente l'origine multifattoriale della patologia, e che hanno chiarito quali siano i fattori che negli ultimi 10-15 anni hanno contribuito all'incremento dell'incidenza della patologia.

L'IC infatti è la più frequente endocrinopatia dell'età evolutiva e rappresenta la principale causa di ritardo mentale oggi prevenibile grazie all'introduzione, nei Paesi ad elevato standard socio-sanitario, dello screening tiroideo neonatale che consente la diagnosi precoce e l'istituzione della terapia sostitutiva nei primi giorni di vita. La patologia è causata, nella maggior parte dei casi, da alterazioni dell'embriogenesi della ghiandola tiroidea. Tali alterazioni si manifestano con assenza della ghiandola (agenesia), ipoplasia o con la presenza di un abbozzo tiroideo in sede ectopica (ectopia), generalmente insufficiente ad assicurare un normale apporto di ormoni tiroidei. Più raramente la patologia è provocata da un deficit geneticamente determinato di enzimi deputati alla sintesi degli ormoni tiroidei. Ancor più rare (circa 1 su 100.000) sono le forme secondarie di IC dovute ad un deficit ipotalamo-ipofisario. Sono state descritte, inoltre, forme transitorie di ipotiroidismo neonatale dovute ad eccesso di iodio in epoca perinatale, a patologia tiroidea autoimmune materna e a carenza endemica di iodio nel territorio.

Sebbene l'IC sia ormai una patologia per la quale anche nel nostro Paese si effettua una efficace prevenzione secondaria attraverso lo *screening* neonatale tiroideo, le sue cause non sono ancora completamente chiarite. Infatti, la presenza di mutazioni a carico di fattori di trascrizione coinvolti nello sviluppo della tiroide (PAX8, TTF1, TTF2, NKX2.5) o di geni coinvolti nel funzionamento della ghiandola (TSHR, TG, TPO, NIS, DUOX2, DUOX2), rilevate fino ad oggi in pazienti con IC, può spiegare soltanto un minimo numero di casi (circa il 5%). Pur ipotizzando una sottostima del reale contributo genetico alla eziologia della patologia, tuttavia gli studi sui gemelli finora condotti, anche dal nostro gruppo, hanno confermato una bassa frequenza di concordanza alla nascita per la patologia. Inoltre, nonostante la presenza di alcuni casi familiari e nonostante il numero sempre crescente di ipotiroidi congeniti diagnosticati mediante *screening* che hanno ormai raggiunto l'età riproduttiva, l'IC continua a mostrare un carattere prevalentemente sporadico. Da qui l'esigenza di concentrare gli sforzi della ricerca non solo all'individuazione di nuovi geni coinvolti nell'eziologia dell'IC ma, soprattutto, alla identificazione dei fattori di rischio ambientali (modificabili) sui quali si possa agire per ridurre l'incidenza.

Il Registro, inoltre, ha collaborato in questi anni con la *European Society for Paediatric Endocrinology* per la stesura di linee guida internazionali attualmente in vigore per lo *screening* e il management clinico del bambino con IC (*European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on screening, diagnosis and management of congenital hypothyroidism, JCEM2014*). Infine il Registro collabora con la Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche e lo *Screening Neonatale-SIMMESN* e la Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica-SIEDP per l'ottimizzazione del programma di *screening* neonatale per l'IC nel nostro Paese.

Infine, il Registro contribuisce alla Statistica Ufficiale del Paese, quale lavoro statistico che è parte del Programma Statistico Nazionale in corso e del nuovo Programma Statistico Nazionale 2017-2019.

Rapporti ISTISAN 16/17

Resoconto attività 2015

Relativamente alla valutazione dell'efficienza e dell'efficacia dello screening neonatale per l'IC, le analisi realizzate in questo anno di attività hanno evidenziato un ulteriore miglioramento rispetto al passato dei tempi di intervento (diagnosi e presa in carico del bambino con IC) in tutte le Regioni. Tuttavia è stato accertato il permanere di una certa disuguaglianza tra le Regioni del Nord, Centro e Sud Italia. È stato rilevato, infatti, un valore mediano dell'età all'inizio della terapia di 16 giorni al Nord, 18 giorni al Centro e 20 giorni al Sud e nelle isole (periodo di osservazione 2010-2011). Poiché la tempestività dell'inizio della terapia sostitutiva è un fattore cruciale per quello che sarà poi lo sviluppo neuropsichico del bambino con IC, la presenza di tali disuguaglianze all'interno del territorio nazionale meritano un approfondimento per comprendere quali siano, all'interno del percorso diagnostico-terapeutico per l'IC, le fasi che presentano le maggiori criticità e, di conseguenza, gli interventi da compiere per ridurre tali disuguaglianze.

Riguardo l'identificazione dei più importanti fattori di rischio per l'IC, è proseguito lo studio sui nati *Small for Gestational Age* (SGA), finalizzato a verificare se oltre alla condizione di pretermine, già dimostrata essere una condizione di rischio sia di forme permanenti che transitorie di IC, anche la condizione di SGA possa costituire un rischio aggiuntivo per la patologia. L'analisi preliminare è stata condotta sugli ipotiroidi reclutati nel Registro tra il 2000 e il 2009 (n. 2658) e ha mostrato che la condizione SGA non comporta nessun rischio aggiuntivo di forme permanenti di IC. Infatti, nei nati pretermine SGA si è osservato un rischio di IC (OR=1,75; 95%CI: 0,9-3,08) simile a quello osservato nei pretermine non SGA (OR=2,30; 95%CI: 1,95-2,72).

È proseguito anche lo studio sui neonati ricoverati in Terapia Intensiva Neonatale (TIN), condotto in collaborazione con la Clinica Mangiagalli di Milano, che ospita la più grande TIN in Italia. Lo studio è finalizzato a comprendere quale sia il fattore (esposizione a farmaci, morbosità, condizione di pretermine, ecc.) che conferisce il maggior rischio di IC nei neonati ricoverati in NICU. L'analisi preliminare è stata eseguita su 3500 nati tra il 2008 e il 2010 nella Clinica Mangiagalli (n. 12.478 nursery; n. 1022 NICU) ed ha messo in evidenza, a parità di età gestazionale, un rischio di IC circa 10 volte superiore tra i nati ricoverati in TIN rispetto a quelli in *nursery*.

Infine, è stato completato il reclutamento dello studio multicentrico su coppie di gemelli discordanti alla nascita per l'IC. Infatti, dato il basso tasso di concordanza per IC alla nascita, con questo studio si intende valutare l'importanza del re-screening (a 2-4 settimane di vita) e del follow-up a lungo termine anche nel co-gemello con risultato negativo al primo screening.

Attività programmata 2016

L'attività dell'RNIC prevista per il 2016 verrà dedicata a:

- sorveglianza dell'efficienza ed efficacia del programma screening sull'intero territorio nazionale attraverso l'analisi di specifici indicatori di processo che consentano di valutare l'intero percorso diagnostico-terapeutico del programma screening per l'ipotiroidismo congenito in Italia;
- avanzamento dello studio finalizzato alla stima del rischio di IC permanente e transitorio nei nati *Small for Gestational Age* (SGA); in particolare verrà allungato il periodo di osservazione dei dati del Registro, includendo anche gli anni 2010 e 2011 e ampliando, di fatto, la casistica;
- completamento dello studio sui neonati ricoverati in Terapia Intensiva Neonatale, in particolare verrà analizzato il ruolo delle diverse esposizioni (farmaci, età gestazionale,

Rapporti ISTISAN 16/17

- morbosità, ecc.) che contribuiscono al rischio di forme transitorie e permanenti di IC in questo sottogruppo di neonati;
- avanzamento dello studio multicentrico sulle coppie di gemelli discordanti alla nascita per IC, in particolare verrà completato il follow-up a lungo termine, verrà completata la genotipizzazione dei probandi e dei co-gemelli, e verranno anche valutate eventuali modificazioni epigenetiche eventualmente riscontrabili nel co-gemello negativo allo screening neonatale;
 - aggiornamento del sito web del Registro (www.iss/mic).

Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate

Il Registro nazionale della MCJ e sindromi correlate è stato istituito nel 1993 presso l'ISS per attuare la sorveglianza delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) dell'uomo su tutto il territorio nazionale. Le EST sono causate da agenti trasmissibili che determinano nell'ospite una patologia neurologica progressiva e rapidamente fatale con un periodo d'incubazione che varia da alcuni mesi a diversi anni. La sorveglianza di queste patologie è particolarmente impegnativa, perché la diagnosi di certezza si può ottenere solo con l'esame istologico e immunohistochimico sul tessuto cerebrale dei soggetti affetti. Fondamentale per questa attività di sorveglianza è stata quindi la definizione di caso che si basa sulla distinzione eziopatogenetica (sporadici, genetici, iatrogeni e variante MCJ) e su vari gradi di accuratezza diagnostica (MCJ certa, diagnosi confermata all'esame neuropatologico; MCJ probabile, diagnosi basata su segni clinici, tipico elettroencefalogramma e presenza della proteina 14-3-3 nel liquido cefalorachidiano; MCJ possibile, diagnosi basata su segni clinici, durata della malattia inferiore a 24 mesi, senza elettroencefalogramma tipico o presenza della proteina 14-3-3 nel liquido cefalorachidiano). Il network di sorveglianza per queste patologie per monitorare eventuali variazioni delle caratteristiche cliniche e epidemiologiche delle EST in relazione alla Encefalopatia Spongiforme del Bovino (*Bovine Spongiform Encephalopathy*, BSE) è attivo in tutti i Paesi dell'UE, Svizzera, Australia e Canada. Questa attività di sorveglianza ha permesso di individuare e descrivere nel 1996 per la prima volta la variante MCJ in Gran Bretagna, causata dall'esposizione per via alimentare a tessuti di animali affetti da BSE. In seguito la variante MCJ è stata individuata in altri Paesi europei, compresa l'Italia (primo caso notificato al Registro nel 2001).

Il Registro raccoglie tutti i pazienti sospetti di EST dell'uomo: MCJ sporadica (sMCJ), MCJ iatrogena (iMCJ), variante MCJ (vMCJ) e TSE genetiche (MCJ genetica, gMCJ; sindrome di *Gerstmann-Sträussler-Scheinker*, GSS; insonnia fatale familiare, IFF).

Le modalità con cui si effettua la sorveglianza in Italia sono passate dalla segnalazione su base volontaria dei casi sospetti del 1993 alle vigenti disposizioni per le quali le EST umane sono sottoposte a denuncia obbligatoria e devono essere segnalate sia al sospetto che nei casi accertati (DM 21/12/2001, pubblicato sulla *Gazzetta Ufficiale* n. 8 del 10 gennaio 2002).

Gli obiettivi della sorveglianza sono:

- identificare tempestivamente i casi di variante MCJ;
- stimare l'incidenza della MCJ e delle sindromi correlate;
- contribuire ad identificare cambiamenti nei modelli di propagazione per sviluppare l'impiego di azioni preventive appropriate e la messa in atto di idonee misure di controllo;
- raccogliere informazioni su eventuali fattori di rischio, inclusi quelli occupazionali;

Rapporti ISTISAN 16/17

- valutare i criteri diagnostici per la MCJ;
- valutare i test diagnostici per la MCJ (sia quelli esistenti che messa a punto di nuovi test).

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

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

Il Registro è inoltre responsabile della classificazione finale dei casi segnalati per l'erogazione dell'indennizzo da parte del Ministero delle Politiche Agricole e Forestali previsto per i pazienti affetti da variante MCJ Legge 118/2002 *Gazzetta Ufficiale* n.75 del 31/3/2003.

Resoconto attività 2015

Nel 2015 sono state svolte le seguenti attività:

- sono state raccolte 280 nuove segnalazioni di casi con sospetto di MCJ. Per tutte le 280 segnalazioni, sono stati contattati telefonicamente i medici che hanno segnalato i casi con sospetto clinico per un iniziale inquadramento diagnostico secondo i criteri di definizione di caso stabiliti dall'Unione Europea; periodicamente i consulenti clinici del Registro hanno inoltre aggiornato i casi in base al decorso clinico, le indagini strumentali, biochimiche, genetiche e neuropatologiche eventualmente effettuate;
- classifica clinica delle 280 nuove segnalazioni: MCJ certa in 28 casi, MCJ probabile in 95 casi, MCJ possibile in 25 casi, casi genetici in 28 casi, altra diagnosi in 104 casi;
- sono stati visitati personalmente dal neurologo del registro, secondo un protocollo clinico standardizzato, 21 nuovi casi sospetti ed è stato somministrato ai pazienti o a i loro parenti un questionario epidemiologico che riguarda fattori di rischio e anamnesi familiari;
- 18 dei 280 casi segnalati sono stati i pazienti di età inferiore a 50 anni: 1 caso di CJD certa, 4 casi genetici, 1 caso MCJ probabile sporadica, 1 caso MCJ possibile sporadica e 11 casi con altra diagnosi clinica (n. 3, in osservazione n. 9 o deceduti e sottoposti a riscontro autoptico n. 2) 4 dei 18 casi sono stati visitati dai neurologi del Registro;
- sono stati visionati i tracciati elettroencefalografici in 130 casi segnalati;
- sono state richieste e/o visionate le immagini di Risonanza Magnetica Nucleare di 37 casi segnalati;
- sono state coordinate tutte le attività inerenti il trasporto di materiale biologico potenzialmente infetto per i riscontri autoptici in 21 casi sospetti di MCJ;
- si è proceduto alla valutazione dei casi segnalati in base alla clinica, agli esami strumentali e di laboratorio secondo i criteri adottati in ambito europeo e quindi alla loro classificazione definitiva;
- si è provveduto all'aggiornamento mensile dei decessi per MCJ sul sito web del registro della MCJ dell'ISS (<http://www.iss.it/mcj/index.php>) e all'aggiornamento trimestrale dei decessi per MCJ sul sito web della sorveglianza europea (<http://www.eurocjd.ed.ac.uk/>);
- si è provveduto all'elaborazione dei dati di mortalità della MCJ e sindromi correlate negli anni 1993-2015;
- si è provveduto all'aggiornamento della classifica dei 245 casi segnalati nel 2015 che risulta attualmente la seguente: MCJ certa in 50 casi, MCJ probabile in 72 casi, MCJ possibile in 10 casi, casi genetici in 11 casi, altra diagnosi in 102 casi;

Rapporti ISTISAN 16/17

- sono stati elaborati 2 pareri per il CNS che ha richiesto la classificazione dei casi con sospetto di MCJ che risultano donatori di sangue;
- sono stati elaborati 5 pareri per la richiesta di classificazione dei casi con sospetto di MCJ per il risarcimento previsto per i casi di variante MCJ previsto dal DM del 12/3/2003, GU n. 75 31/3/2003;
- sono stati richiesti ed effettuati 119 esami su liquor e 111 esami su sangue dei casi segnalati al Registro con sospetto di CJD;
- la collaborazione per la standardizzazione dei test diagnostici sul liquido cefalo-rachidiano è continuata anche nel 2015;
- si è continuata la collaborazione con centri italiani ed europei per la messa a punto del test RT-QuIC per la ricerca della proteina patologica PrP nel *liquor* con l'esecuzione del primo rjng trial coordinato dall'Università di Edimburgo;
- si è continuata la collaborazione con l'Università di Verona e l'ospedale Maria Vittoria di Torino per la messa a punto del test RT-QuIC per la ricerca della proteina patologica PrP sul brushing della mucosa olfattoria. Sono stati eseguiti e analizzati 9 *brushing* della mucosa olfattoria dal nostro laboratorio;
- è stata avviata una indagine epidemiologica in collaborazione con le ASL di Brindisi Taranto e Lecce nell'area salentina della Puglia e il Dipartimento BNC in risposta ad un aumento del numero di casi segnalati in questa area;
- è stata avviata una collaborazione con ospedale Brotzu di Cagliari e la ASL di Cagliari per sensibilizzare in risposta ad un aumento del numero di casi segnalati in questa area;
- in collaborazione con l'Università di Verona è stata avviata una attività di screening di prevalenza di carrier della mutazione E200K del gene della PrP tra familiari di casi genetici nell'area di Domodossola.

Attività programmata 2016

Durante il 2016 verranno portate avanti tutte le attività in corso nel 2015. In particolare, si procederà al follow-up dei casi segnalati negli anni precedenti e all'inquadramento diagnostico dei nuovi casi che saranno segnalati nel corso del 2016. Per la messa a punto di nuovi test diagnostici sarà invece incrementata l'attività che riguarda la messa a punto del test RT-QuIC per la ricerca della proteina patologica PrP sul brushing della mucosa olfattoria, e avviata la messa a punto del test RT-QuIC per la ricerca della proteina patologica PrP sulle urine in collaborazione con l'Università di Cagliari sul plasma. Tutte queste attività saranno possibili fronte del finanziamento dell'attività di sorveglianza per il 2016.

Registro nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita, degli embrioni formati e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime

Il Registro Nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di Procreazione medicalmente assistita, degli embrioni formati, e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime in ottemperanza al mandato della Legge 40/2004 (art. 11 e art. 15), denominato anche Centro Operativo Adempimenti Legge 40/2004 svolge diverse attività:

Rapporti ISTISAN 16/17

- raccoglie in maniera centralizzata i dati relativi alle coppie che accedono alle tecniche di PMA e ai trattamenti effettuati per valutare l'efficacia la sicurezza e gli esiti delle tecniche medesime;
- censisce i centri di PMA presenti sul territorio nazionale raccogliendone dati identificativi, descrittivi, tecnici, strutturali e organizzativi;
- censisce gli embrioni prodotti e crioconservati presenti nei centri di PMA;
- raccoglie i dati relativi alle autorizzazioni regionali sui requisiti tecnici organizzativi dei centri; e alle loro eventuali sospensioni o revocche da parte delle Regioni;
- aggiorna e monitorizza il sito web del Registro situato all'interno del portale dell'ISS dove sono raccolti i dati in forma aggregata e dove vi è una pagina dedicata ai cittadini con contenuti specifici sulle tematiche riproduttive, sulle tecniche di PMA e sui principali eventi scientifici nazionali e internazionali che riguardano le tematiche in oggetto;
- esegue studi di follow-up a lungo termine sui nati da tali tecniche per valutarne lo stato di salute e il benessere;
- collabora costantemente con gli osservatori epidemiologici regionali per raccogliere e diffondere le informazioni per garantire la trasparenza e la pubblicità delle tecniche di procreazione medicalmente assistita e dei risultati conseguiti;
- fornisce pareri tecnici e risposte ad interrogazioni parlamentari inerenti la PMA; fornisce notizie alle Autorità preposte ai Controlli sulla documentazione di attività dei centri PMA per svolgere adeguatamente le azioni ispettive predisposte;
- si interfaccia e coordina con le società scientifiche raccogliendone le istanze, le informazioni, i suggerimenti, le proposte per poter implementare, migliorare e aggiornare le informazioni raccolte con il sistema di raccolta dati;
- promuove campagne di informazione per la prevenzione dell'infertilità e per la preservazione della fertilità e della salute riproduttiva in collaborazione con le società scientifiche, le Regioni e gli Istituti universitari, IRCCS e le aziende ospedaliere;
- stila report e invia i dati italiani allo *European IVF Monitoring consortium* (EIM), che raccoglie i dati dei Registri di altri 36 Paesi europei; e, tramite quest'ultimo, all'*International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies* (ICMART) ai fini dello scambio di dati anonimi anche aggregati, anche mediante l'utilizzo di strumenti elettronici;
- organizza incontri con esperti nazionali e internazionali per validare ed eventualmente implementare i dati annualmente raccolti ed elaborati riguardanti le tecniche di PMA;
- redige e invia entro il 28/2/2015 la relazione annuale per il Ministero della Salute sull'attività delle strutture autorizzate, con particolare riferimento alla valutazione epidemiologica delle tecniche e degli interventi effettuati; che permette al Ministro della Salute di relazionare al Parlamento entro il 30 giugno di ciascun anno;
- nell'ambito delle azioni di promozione della fertilità e prevenzione della infertilità organizza e realizza corsi di formazione ECM per medici chirurghi, psicologi, biologi, ostetriche in collaborazione con le Regioni e Istituti universitari/IRCCS/aziende ospedaliere che offrono percorsi dedicati/integrati per la Preservazione della fertilità nei pazienti oncologici, con l'obiettivo della formazione di sistemi di rete per l'assistenza globale al malato oncologico.

Resoconto attività 2015

Attività in ambiti istituzionali

- aggiornamento costante delle liste dei centri autorizzati dalle Regioni e dei recapiti dei centri autorizzati e della documentazione autorizzativa.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Analisi e valutazione dei dati sull'applicazione delle tecniche di PMA, degli embrioni formati e dei nati a seguito di tali tecniche relativa all'anno 2013.
La raccolta dati viene eseguita attraverso il sito web del Registro Nazionale, www.iss.it/rpma, tramite l'area riservata per i centri autorizzati e registrati.
- Preparazione entro il 28 febbraio della relazione al Ministro della Salute. Implementazione delle variabili per la raccolta dei dati relativa all'anno 2014.
- Implementazione della scheda per la raccolta dati relativa all'importazione e all'esportazione di gameti ed embrioni (DM del 10/10/2012 "Modalità per l'esportazione o l'importazione di tessuti, cellule e cellule riproduttive umani destinati ad applicazioni sull'uomo" *Gazzetta Ufficiale* del 18/10/2013).
- Risposte ad interrogazioni parlamentari e a pareri tecnici richiesti dalla Guardia di Finanza.

Attività di comunicazione

- aggiornamento continuo e implementazione dei contenuti scientifici e divulgativi del sito web www.iss.it/rpma.
- Implementazione e diffusione delle schede dati e dei profili di caratterizzazione dei centri attraverso il sito web del Registro www.iss.it/rpma.
- Partecipazione a 34 convegni scientifici nazionali con relazioni sull'attività del Registro Nazionale della PMA.
- Partecipazione attraverso l'invio di Lavori scientifici a convegni internazionali sulle tematiche riproduttive, in particolare alla Procreazione Medicalmente Assistita, alla criobiologia e alla messa a punto di sistemi di sorveglianza e di rete.

Attività di formazione

- realizzazione di due corsi di formazione ECM rivolto a medici chirurghi, psicologi, biologi, ostetriche:
 - "Corso di formazione per la preservazione della fertilità nelle pazienti oncologiche" tenutosi il 13/03/2015 a Pisa, organizzato in collaborazione con Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana;
 - "Corso di formazione per la preservazione della fertilità nelle pazienti oncologiche" tenutosi il 22/05/2015 a Meldola (FC), organizzato in collaborazione con l'Ospedale Umberto I di Lugo e con l'Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori.

Attività di ricerca

- aggiornamento del censimento dei centri italiani che offrono percorsi dedicati/integrati per la preservazione della fertilità delle pazienti oncologiche. Identificazione delle attività di crioconservazione di gameti femminili (oociti) e di crioconservazione di tessuto ovarico.
- Riunioni organizzative per avvio del "Progetto istituzione biobanca del tessuto ovarico e cellule germinali per giovani donne affette da neoplasia o malattie croniche degenerative a rischio di insufficienza ovarica iatrogena".
- Collaborazione al "Progetto Salute e Benessere Dei Giovani", con la consulenza scientifica di risposta alle domande sulle problematiche inerenti l'affettività e la sessualità dei giovani utenti, tramite lo strumento web del sito www.chiediloqui.it e consulenza online con disponibilità chat settimanale.
- Implementazione e aggiornamento dei contenuti scientifici dell'area "Affettività e sessualità" del sito web www.chiediloqui.it; Traduzione in lingua inglese dei contenuti scientifici dell'area "Affettività e sessualità" del sito web www.chiediloqui.it.

Rapporti ISTISAN 16/17

Attività programmata 2016*Attività in ambiti istituzionali*

- Raccolta dati sui trattamenti di PMA relativa all'anno 2015.
- Valutazione delle nuove variabili inserite nel sistema di raccolta dati, in base alle recenti Sentenze delle Corti Costituzionali (Sentenza Corte Costituzionale 162/2014 GU 18/6/2014 n. 26, Sentenza Corte Costituzionale 96/2015 GU 10/6/2015 n. 23) alla luce dei risultati ottenuti dalla raccolta dati relativa all'anno 2014.
- Riunione con esperti nazionali di PMA per la preparazione della relazione al Ministro della Salute.
- Preparazione della relazione al Ministro della Salute.
- Visita di audit e monitoraggio per valutazione delle procedure di raccolta e analisi dei dati da parte dell'ex chairman dell'EIM, il registro europeo della PMA.
- Preparazione dei dati per l'EIM e l'ICMART.
- Implementazione delle variabili per la raccolta dei dati relativa all'anno 2015.
- Aggiornamento costante delle liste dei centri autorizzati dalle Regioni e dei recapiti dei centri autorizzati e documentazione autorizzativa.
- Creazione e validazione di un software di gestione dei dati sull'applicazione delle tecniche di PMA per la futura raccolta dati su ciclo singolo di trattamento, relativi alle coppie con problemi di infertilità, che facilita la raccolta nei Centri dei dati su record individuali. Sui dati raccolti vengono realizzate analisi a carattere epidemiologico, con continuità nel tempo, al fine di monitorare l'evoluzione del fenomeno e consentire il paragone con quanto avviene in altri Paesi.

Attività di formazione

- Organizzazione di incontri divulgativi, sulle tematiche della procreazione medicalmente assistita, con esperti nazionali delle società scientifiche.
- Organizzazione e realizzazione di corsi ECM per medici chirurghi, psicologi, biologi, ostetriche nell'ambito del Progetto "Progetto istituzione biobanca del tessuto ovarico e cellule germinali per giovani donne affette da neoplasia o malattie croniche degenerative a rischio di insufficienza ovarica iatrogena".

Attività di comunicazione

- Incontri con i Referenti Regionali della PMA per implementare la diffusione e promozione delle informazioni presenti nella scheda profilo del centro di PMA tramite la realizzazione di opuscoli per ogni Regione.
- Implementazione delle informazioni contenute nella scheda online del profilo del centro di PMA.

Attività di ricerca

- Aggiornamento del censimento dei centri italiani che offrono percorsi dedicati/integrati per la preservazione della fertilità delle pazienti oncologiche.
- Organizzazione di un workshop con oncologi e medici della riproduzione per l'elaborazione del consenso informato per il trattamento di pazienti oncologici.
- Realizzazione del Progetto "Implementazione della raccolta dati sui cicli singoli di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) al fine di migliorare l'efficacia del Sistema di Sorveglianza Nazionale/Registro Nazionale PMA".

Rapporti ISTISAN 16/17

Registro nazionale gemelli

Il Registro Nazionale Gemelli (RNG), attivo presso il CNESPS e gestito dal Reparto di Epidemiologia Genetica, è uno strumento di ricerca dell'ISS, finanziato dal Ministero della Salute nel 2000. Attraverso l'osservazione e lo studio di popolazioni gemellari, esso consente di stimare il ruolo che fattori ereditari e ambientali svolgono nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali, oppure, più generalmente, nell'espressione fenotipica di caratteri complessi, normali e/o patologici.

Il metodo gemellare si basa sull'acquisizione di informazioni gradualmente più approfondite e sull'utilizzo di metodi progressivamente più complessi.

Il confronto statistico tra le correlazioni o le concordanze rispetto a un determinato carattere tra coppie di gemelli monozigoti (MZ) e dizigoti (DZ) permette di verificare se l'aggregazione familiare è il risultato di esposizioni ambientali condivise o di un comune *background* genetico, consentendo quindi di stimarne "l'ereditabilità".

È possibile inoltre investigare l'origine della co-morbidità tra più patologie e stabilire se e in quale misura tale co-morbidità abbia origine da fattori genetici oppure ambientali condivisi dalle patologie in studio. Per questo scopo, il confronto tra gemelli MZ e DZ si avvale della correlazione (cosiddetta *cross-twin/cross-trait*) tra una patologia osservata in uno dei due gemelli della coppia e un'altra patologia nell'altro gemello della coppia; se tale correlazione è maggiore nei MZ rispetto ai DZ, ciò indica l'esistenza di una base genetica comune alle due patologie (correlazione genetica), che ne può spiegare almeno in parte la co-occorrenza nell'individuo.

Il confronto poi delle modificazioni epigenetiche tra gemelli MZ discordanti per carattere (o patologia) costituisce la nuova frontiera della ricerca genetica, permettendo di individuare differenti profili di espressione genica all'interno della coppia, possibilmente responsabili delle differenze fenotipiche, e suggerendo il ruolo specifico della struttura, e non della sequenza, dei segmenti di DNA a confronto.

Altre applicazioni del metodo dei gemelli, più interessanti e promettenti in termini di sanità pubblica, sono quelle basate sulle interazioni di tipo geni-ambiente, in cui è possibile identificare esposizioni ambientali (es. stili di vita) in grado di modificare l'ereditabilità di una determinata caratteristica.

L'RNG arruola coppie di gemelli volontari ed è accessibile a gruppi di ricerca istituzionali che intendano valutare il peso relativo di fattori ambientali, comportamentali e genetici nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali.

L'RNG viene costantemente aggiornato utilizzando varie fonti anagrafiche. Le coppie di gemelli vengono selezionate per la partecipazione a specifici progetti in base al loro anno di nascita o alla loro residenza e contattati direttamente dall'RNG. Possono iscriversi al registro tutti i gemelli, di qualsiasi età, sia MZ che DZ, dello stesso sesso o di sesso opposto. Una volta firmato il consenso, si autorizza l'RNG a inserire in un archivio elettronico le informazioni richieste nel questionario e ad elaborarle per la ricerca scientifica. In questo modo gli iscritti (circa 27.000 a fine 2015) possono essere ricontattati per partecipare a nuovi studi. In caso di partecipazione a studi specifici può essere richiesto di sottoporsi a visite mediche gratuite o a prelievi (di sangue o di saliva) per l'esame del DNA.

Potendo disporre del consenso individuale al trattamento dei dati i) autoriferiti, ii) rilevati direttamente in *examination surveys* e iii) provenienti da fonti sanitarie correnti, la popolazione gemellare afferente all'RNG potrebbe costituire una "popolazione sentinella", osservatorio per la valutazione dei bisogni sociosanitari della popolazione generale.

Rapporti ISTISAN 16/17

La costituzione dell’RNG ha consentito la partecipazione al network dei registri europei dei gemelli (*GenomEUtwin*), nucleo iniziale di un network globale in fieri (*International Network of Twin Registries*) finanziato dal NIH.

L’RNG ha stabilito una fitta rete di collaborazioni con clinici italiani che operano in vari settori della salute. Al percorso scientifico avviato con i colleghi neurologi dell’Università “Sapienza” di Roma si sono affiancati negli anni numerosi altri specialisti (immunologi, endocrinologi, cardiologi, psichiatri) che hanno riconosciuto nel registro uno strumento importante di ricerca.

Non secondarie sono le collaborazioni che l’RNG mantiene con altri gruppi di ricerca dell’ISS, afferenti sia all’area dell’epidemiologia che della ricerca di base.

L’RNG dispone di una banca di materiale biologico che prevede la raccolta organizzata di campioni di sangue e/o di saliva e di informazioni sullo stato di salute e sugli stili di vita di gemelli donatori volontari. La costituzione della banca biologica è avvenuta nel rispetto delle raccomandazioni etiche contemplate a livello nazionale e internazionale, nonché delle disposizioni legali previste dalla normativa italiana: in primis, il decreto legislativo 196/2003 e la recente “Autorizzazione al Trattamento dei Dati Genetici” emessa dall’Autorità Garante del Trattamento Dati Personali nel giugno 2011.

L’attività dell’RNG è contemplata nella scheda n. 4 del Regolamento ISS denominata “Attività di ricerca scientifica” e descritta in sintesi sia per le finalità, sia per i flussi informativi di acquisizione dati personali dalle anagrafi italiane. Nel rispetto del principio di pertinenza e non eccedenza, l’RNG adotta le misure tecniche per la definizione del/i campione/i di studio, per la messa in sicurezza degli archivi (art. 31 e seguenti del DL.vo 196/2003 e art. 15 Codice Deontologico), e pubblicizza lo svolgimento degli studi sul proprio sito istituzionale: www.iss.it/gemelli. L’acquisizione di dati sensibili (art. 4 c., d DL.vo 196/2003) avviene direttamente presso quei soggetti che effettivamente scelgono di entrare nello studio, dietro regolare procedura informativa (art. 13 DL.vo 196/2003) e sottoscrizione di un consenso informato redatto a norma di legge (art. 20, 26, 107, 110 DL.vo 196/2003).

Resoconto attività 2015

Determinanti del benessere psicologico, del comportamento e della salute mentale

Continua l’attività di ricerca sul benessere psicologico e sulla sua correlazione con specifici parametri biologici e outcome di salute. Nella Provincia di Milano è in corso il reclutamento dei gemelli per lo studio sull’interazione tra fattori genetici ed eventi psico-sociali stressanti nell’insorgenza delle psicosi. Sono state condotte analisi preliminari sul peso della componente genetica e di quella ambientale dell’empatia misurata tramite la scala *Empathy Quotient* (EQ, *Baron-Cohen*) e sull’associazione tra empatia e attitudine alla donazione di campioni biologici per scopi di ricerca.

Patologie immuno-mediate

Proseguono gli studi dell’RNG sull’eziologia dei disturbi respiratori e allergici, con particolare riferimento all’asma e alla rinite. In particolare, è stata completata l’analisi dei dati sull’asma e sulla rinite allergica sia da pollini che da cause diverse dal polline.

Ha preso il via uno studio in collaborazione con l’IRCCS *Humanitas* di Rozzano (MI). Il progetto si propone di studiare gli aspetti clinici e biologici dei gemelli affetti da psoriasi e artrite psoriasica e dei loro co-gemelli con o senza la malattia, con lo scopo di identificare dei marcatori per la diagnosi precoce.

Rapporti ISTISAN 16/17

Neonatologia/pediatria

Continua lo studio di gemelli arruolati alla nascita (studio MUBICOS) con circa 360 coppie arruolate e i dati relativi al FU per circa un terzo di queste. Durante il 2014 si è proceduto ad una sistematizzazione dei database e dei campioni biologici. Sono stati pubblicati i dati sulle infezioni respiratorie precoci, stimato l'effetto che l'esposizione al fumo passivo nei primi 2 anni di vita ha sul peso relativo di geni e ambiente nello sviluppo di queste patologie. Sempre nell'ambito dello studio MUBICOS è stato implementato il progetto "Velocità di crescita nel primo anno di vita e *wheezing* a 3 anni: *nature or nurture?*" finanziato dalla fondazione Chiesi.

Invecchiamento

È stata studiata l'*heritability* dello spessore dell'intima media (IMT) delle arterie femorali, il ruolo dei geni e dell'ambiente alla base dell'associazione tra l'IMT rilevata a livello femorale e carotideo, il contributo dei fattori genetici alla stabilità nel tempo della velocità del flusso aortico e della rigidità della parete dell'aorta. Alcuni di questi risultati sono stati presentati a convegni internazionali e/o oggetto di articoli sottoposti a riviste ad alto/medio *impact factor*.

In collaborazione con i ricercatori del Dipartimento di Ambiente di questo Istituto, è stato stimato il ruolo del *background* genetico, delle influenze ambientali e dei livelli ematici di alcuni metalli nella risposta allo stress ossidativo. I risultati sono stati presentati al 15° congresso internazionale degli studi sui gemelli e riportati in un articolo che è in revisione ad una rivista *peer-review* internazionale.

Biobanking, privacy ed etica della ricerca

Nel 2015, è stata indagata, su 5000 potenziali donatori del Registro Nazionale Gemelli partecipanti alle ricerche e al *biobanking*, l'opinione sull'accesso e sull'uso dei dati sanitari registrati negli ospedali, nei pronto soccorsi, etc. senza uno specifico consenso informato. I risultati di questa indagine sono stati pubblicati nello stesso anno per contribuire al dibattito sull'uso dei dati correnti e le implicazioni etico-sociali di questo uso nella ricerca in Sanità Pubblica, anche nella cornice della normativa di livello europeo sulla *privacy* che è *in itinere*.

Comunicazione

In collaborazione con il Ministero della Salute, continua la campagna di informazione a livello nazionale per ampliare la conoscenza delle attività svolte dall' RNG e per promuovere la partecipazione attiva dei gemelli. È stato realizzato uno spot pubblicitario, costruita una pagina fan del RNG sul *social network* Facebook e organizzato un *Flash Mob* a Roma, in Piazza del Campidoglio.

Attività programmata 2016

Determinanti del benessere psicologico, del comportamento e della salute mentale

Nell'anno 2016 continuerà l'analisi dei dati raccolti nell'ambito del progetto "aterosclerosi e benessere psicologico". In particolare, si analizzeranno i nuovi fenotipi raccolti a 5 anni dalla prima visita e si valuterà il contributo dei fattori genetici e ambientali alla stabilità nel tempo di alcuni tratti esaminati. Sarà portata avanti la fase clinica per la raccolta dei dati immunologici, genetici, epigenetici, psico-sociali e di imaging dai gemelli reclutati in Friuli Venezia Giulia e Lombardia per lo studio sulle psicosi; inoltre, si prevede di individuare coppie di gemelli discordanti che consentiranno di identificare markers per la diagnosi e il trattamento precoce delle psicosi. Nel filone degli studi sugli aspetti psicologici e sociali della salute, verranno svolte ulteriori analisi relative alle componenti di *heritability* e ambientali per il tratto *Empathy* approfondendo lo studio delle differenze di genere e delle possibili correlazioni con variabili di tipo sociale, economico e culturale.

Rapporti ISTISAN 16/17

Malattie autoimmuni

Nel 2015 prenderà il via uno studio in collaborazione con l'IRCCS Humanitas di Rozzano (MI). Il progetto si propone di studiare gli aspetti clinici e biologici dei gemelli affetti da psoriasi e artrite psoriasica e dei loro co-gemelli con o senza la malattia, con lo scopo di identificare dei marcatori per la diagnosi precoce.

Neonatologia/Pediatria

Il progetto MUBICOS vedrà la determinazione della zigosità nelle rimanenti coppie di gemelli e il completamento del follow-up a 36 mesi necessario anche per lo studio finanziato dalla Fondazione Chiesi Onlus. Per il progetto sull'assunzione di acido folico e gemellarità si prevede il completamento delle analisi statistiche e la stesura del manoscritto con in risultati principali del progetto che verrà sottomesso a una rivista internazionale per la pubblicazione.

Invecchiamento

In collaborazione con i ricercatori del Dipartimento Ambiente dell'ISS e dell'Università Tor Vergata sarà avviato un progetto triennale finanziato dal Ministero della Salute (Ricerca finalizzata 2013) volto ad indagare, su coppie di gemelli monozigoti discordanti per indice di massa corporea, gli effetti dell'eccessivo introito calorico e della restrizione calorica sul danno e sui meccanismi di riparazione del DNA.

Comportamento pro-sociale e salute pubblica

Si intende approfondire l'analisi relativa all'indagine sull'empatia come tratto importante per la salute del singolo e dei gruppi (famiglia, lavoro, società). Con il metodo gemellare è infatti possibile contribuire a quegli studi che indagano il ruolo, tutt'ora controverso, dei fattori ambientali (sia condivisi che individuali) e genetici nell'espressione del tratto.

Comunicazione

Verrà diffuso lo spot dell' RNG e saranno creati i depliant con il richiamo del logo/slogan pubblicitario da inviare a tutte le strutture dell'SSN per l'affissione nelle sale d'attesa. Saranno organizzati dei flashmob sul territorio nazionale con i gemelli iscritti per sensibilizzare la popolazione alla ricerca scientifica.

Registro nazionale malattie rare

Il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR), istituito con l'art. 3 del DM 279/2001, è lo strumento principale di sorveglianza delle Malattie Rare (MR) su scala nazionale in grado di fornire informazioni utili alla programmazione sanitaria e al miglioramento della governance della Rete nazionale, sia a livello nazionale sia a livello regionale.

L'RNMR è stato istituito all'ISS nel 2001 (in attuazione dell'art. 3 del DM 279/2001 "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell'art. 5, comma 1, lettera b), del DL.vo 29 aprile 1998, n. 124").

L'RNMR è uno strumento scientifico-istituzionale con importanti potenzialità, in grado di fornire informazioni utili al miglioramento della governance della Rete del Registro sia a livello nazionale che regionale. La sua gestione ottimale, pertanto, può avere forti ricadute anche sulle capacità assistenziali dell'intero sistema.

Il Registro ha come obiettivo generale di effettuare la sorveglianza delle malattie rare e di supportare la programmazione nazionale e regionale degli interventi per i soggetti affetti da malattie rare (art. 3). Il Registro mira infatti a ottenere informazioni epidemiologiche (in primo luogo il numero di casi di una determinata malattia rara e la relativa distribuzione sul territorio

Rapporti ISTISAN 16/17

nazionale), utili a definire le dimensioni del problema; si tratta, inoltre, di uno strumento utile per stimare il ritardo diagnostico e la migrazione sanitaria dei pazienti, per supportare la ricerca clinica e promuovere il confronto tra operatori sanitari per la definizione di criteri diagnostici.

L'attività dell'RNMR è iniziata nel 2001 e, per aumentare la copertura e l'efficienza della raccolta dei dati epidemiologici, il CNMR, a partire dall'inizio del 2006, ha realizzato modalità più idonee di raccolta dati, incluso un nuovo software; uno strumento che può essere utilizzato sia dai singoli presidi/centri abilitati alla diagnosi e al trattamento dei pazienti affetti da malattie rare, sia dai Responsabili dei Centri di Coordinamento Regionale che si occupano del monitoraggio e del coordinamento delle attività relative al Registro e fanno da tramite tra il CNMR e i singoli presidi/centri.

Il software è stato sviluppato su piattaforma web, di semplice utilizzo, realizzato rispettando gli standard di sicurezza e di riservatezza per il trattamento dei dati sensibili.

Il CNMR mette a disposizione il software gratuitamente sia alle Regioni che non hanno ancora attivato un proprio Registro Regionale, sia a quelle che ne sono già in possesso.

Il software permette all'RNMR di ricevere i dati da ciascun Responsabile del Centro di Coordinamento per la raccolta dei dati epidemiologici.

Con tutte le Regioni è stato condiviso e concordato, all'interno dell'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007, un elenco di variabili obbligatorie (data set minimo) da inviare all'RNMR. Il data set minimo prevede campi obbligatori sia per la parte anagrafica di arruolamento del paziente, sia per la parte relativa alla patologia.

L'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007 ha stabilito anche che le Regioni avevano l'impegno di attivare registri regionali o interregionali sulle malattie rare entro il 31 marzo 2008 e di garantire il collegamento con l'RNMR.

Infine, il registro ha permesso la realizzazione e lo sviluppo di una rete di collaborazione per iniziative multidisciplinari che vede coinvolte le differenti realtà che operano nel campo delle malattie rare e che comprendono oltre alla comunità scientifica, gli operatori socio-sanitari, le associazioni dei pazienti e dei familiari. In particolare sono state sviluppate collaborazioni con i registri dei difetti congeniti regionali e con le Associazioni di Pazienti e loro familiari.

Resoconto attività 2015

Durante questo periodo, sono state realizzate le seguenti attività:

- aggiornamento tecnologico della struttura informatica dell'RNMR come supporto alle attività di ricerca in particolare supporto allo sviluppo dei registri di patologia specifica.
- Sviluppo di un nuovo sistema di validazione e controllo dati.
- Integrazione dei dati dell'RNMR con i flussi amministrativi correnti.
In particolare RNMR partecipa alle attività del PSN 2014-2016 come studio progettuale (STU) e queste attività prevedono l'integrazione dei dati del RNMR con due flussi informativi: Indagine su Decessi e Cause di morte (Titolare: ISTAT) e Dimessi dagli istituti di cura pubblici e privati (Titolare: Ministero della Salute).
- Attività di disseminazione:
 - Presentazione orali:
 - o Registri di Malattie Rare: strumenti di ricerca e di sorveglianza. Focus Italia. Dati preliminari Registro Nazionale Malattie Rare 22 novembre 2015 SANIT – Forum internazionale della Salute Roma.
 - o Il Registro delle malattie rare: validità giuridica e strumento informativo. La Sindrome di Angelman. Fondazione Santa Lucia Roma, 28/3/2015.
 - o Malattie rare IV incontro regionale. Campobasso 25/10/2014.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Aggiornamento della classificazione delle patologie rare esentate dell'allegato 1 del DM 279/2001 con il sistema di classificazione ORPHANET;
- Nell'ambito del processo di identificazione dei centri di eccellenza a livello europeo secondo la direttiva *Delegated Decision* (2014/286/EU) per l'identificazione degli *European Reference Networks* (ERN), l'RNMR è stato strumento richiesto dal Ministero della Salute per fornire l'*endorsement* ai centri.

Attività programmata 2016

Descrizione attività 2016:

- implementazione del sistema di codifica ORPHANET nei registri regionali/interregionali.
- Potenziamento della struttura informatica del RNMR e dei registri specifici di patologia.
- Implementazione del sistema di gestione di qualità del RNMR e dei registri regionali/interregionali.
- Miglioramento del sistema di governance del sistema di sorveglianza delle MR.
- Svolgimento di attività di formazione rivolti agli operatori sanitari coinvolti nelle attività di registri di popolazione e di patologia specifica.
- Partecipazione alle attività del PSN 2014-2016.
- Partecipazione alle attività dell'Organismo Nazionale di Coordinamento e Monitoraggio per ERN.
- Attività di collaborazione con l'Associazione dei Pazienti Malattie Rare per il potenziamento delle attività del RNMR.

Ricerca per la Salute Globale

L'art. 32 della Costituzione Italiana recita: "la Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti".

Il concetto di salute globale

Nel corso degli ultimi cinquant'anni la ricerca biomedica e il miglioramento delle condizioni di vita hanno prodotto uno straordinario miglioramento dell'aspettativa e della qualità della vita, in quasi tutti i Paesi del Mondo. Purtroppo, questi benefici dello sviluppo e della medicina non sono stati equamente distribuiti, poiché persistono enormi disparità a livello globale e all'interno di singoli Paesi.

Oggi, nei Paesi meno sviluppati economicamente, almeno 20 milioni di persone muoiono prematuramente (metà delle quali prima del compimento del quinto anno d'età), a causa della mancanza di accesso adeguato all'assistenza sanitaria di base. Si tratta di decessi provocati da malattie prevenibili o curabili. Le disparità di salute derivano dall'impossibilità, per molti Paesi di fornire assistenza sanitaria accessibile, e dipendono in forte misura da una serie di cause, tra cui si ricordano la scarsa disponibilità e l'uso ridotto delle risorse nazionali per finanziare i sistemi sanitari, la precarietà delle strutture sanitarie, la mancanza di operatori sanitari e l'accesso limitato ai farmaci. La relazione finale della Commissione WHO sui determinanti sociali della salute evidenzia come molteplici altre cause siano alla base delle ampie disparità rilevabili in termini di salute, tra Paesi diversi come pure all'interno dei singoli Paesi: la scarsa nutrizione, l'acqua insalubre e la mancanza di servizi igienici sanitari di base, le condizioni di insalubrità di alloggi e ambienti di lavoro, la povertà, l'esclusione sociale (fattore questo di particolare rilievo per quanto riguarda le disparità subite dal genere femminile) e la scarsa

Rapporti ISTISAN 16/17

istruzione, e, in conclusione, che le disparità in termini di salute sono direttamente correlate alle disuguaglianze in termini di sviluppo e al divario di povertà.

Ma si tratta di una realtà che erroneamente si ritiene limitata ai Paesi con risorse limitate, ma che include disuguaglianze di accesso alle cure anche nei Paesi più ricchi e tra diverse regioni dei singoli Paesi: un fenomeno che non riguarda soltanto le cosiddette “malattie della povertà”, ma tutte le malattie dell’uomo, poiché comuni sono gli aspetti strutturali, sociali e politici, i diritti negati, la discriminazione di genere, e le ragioni economiche alla base di queste disuguaglianze.

Anche i Sistemi Sanitari dei Paesi più economicamente sviluppati, attraversano un’importante crisi di sostenibilità finanziaria. Le cause sono diverse e includono: il cambiamento demografico con il positivo aumento dell’aspettativa di vita, tuttavia collegato con un aumento esponenziale della prevalenza delle malattie croniche e della polimorbilità. Il progresso scientifico della biomedicina e lo sviluppo tecnologico, che sta portando benefici impensabili fino a qualche tempo fa, ma anche ad un’esponenziale aumento dei costi; l’aumento della consapevolezza e delle giuste richieste di salute dei cittadini. Per evitare che questa crisi influisca negativamente sull’efficienza dei servizi, e colpisca in modo rilevante la parte più fragile della popolazione, in pratica le persone più povere e marginalizzate, la via è quella di lavorare sull’appropriatezza e su nuovi modelli di cura e intervento basati sull’evidenza, che mirino a coniugare innovazione ed eguaglianza distributiva, in grado di fornire cure adeguate, assistere le disabilità, e tutelare il benessere psicofisico di tutta la popolazione.

Malgrado la convergenza sul concetto di salute come diritto, nel mondo sussistono e crescono intollerabili disuguaglianze di accesso alla salute e ai servizi sanitari, che si riflettono su morbilità e mortalità per malattie, in gran parte prevenibili e curabili. Nell’anno 2000, 189 Paesi hanno firmato la dichiarazione che identificava otto Obiettivi di Sviluppo del Millennio (MDG) da raggiungere entro il 2015. Tre di questi, erano direttamente correlati alla salute: riduzione della mortalità infantile, miglioramento della salute materna, lotta contro HIV/AIDS, malaria e altre malattie. I MDG hanno sottolineato la portata e la complessità del lavoro necessario nel campo della salute globale ed hanno riconosciuto una nuova urgenza ad iniziative di carattere sanitario, a livello globale.

Parallelamente al crescere del fenomeno della globalizzazione, che accanto ad alcuni aspetti positivi ha anche fatto aumentare in modo esponenziale le disuguaglianze, è progressivamente emerso il concetto di “Salute Globale”, un’area intersettoriale di ricerca e azione, orientata al miglioramento della salute di tutta l’umanità, trascendendo e superando le prospettive, gli interessi e le possibilità delle singole nazioni.

L’ISS e la salute globale

Fin dalla sua istituzione nel 1934, quando fu fondato soprattutto per combattere la malaria, l’ISS ha sviluppato una grande vocazione internazionale, non soltanto per quanto riguarda in generale la ricerca biomedica, ma anche per quanto riguarda le attività di cooperazione allo sviluppo in tema sanitario.

Alcune aree specifiche sono state nel tempo maggiormente sviluppate. Tra queste emerge la lotta all’AIDS dove si è particolarmente distinta la capacità dell’ISS di lavorare sia sulla ricerca avanzata, (con il grande contributo importante che l’ISS ha avuto nella messa a punto di terapie che hanno cambiato la storia naturale di questa malattia nei Paesi occidentali) ma anche con l’impegno operativo per trasferire questi progressi anche nei Paesi più poveri del mondo. Ricordiamo soltanto l’opera dell’ISS nell’organizzare per la prima volta la conferenza mondiale sull’AIDS in Africa, a Durban nell’anno 2000, da dove è partita la grande battaglia per l’accesso universale alle cure per l’HIV. Tra l’altro, l’ISS, nel 2013 ha guidato la stesura delle nuove Linee guida mondiali WHO sull’AIDS.

Rapporti ISTISAN 16/17

È nota la capacità del modello di intervento applicato all'AIDS nel rimodellare le convenzionali conoscenze in materia di salute pubblica, pratiche di ricerca, atteggiamenti culturali e comportamenti sociali, dando origine ad un nuovo e rivoluzionario approccio alla salute e alla malattia e a nuove forme di advocacy e di attivismo da parte delle persone affette dalla malattia che per la prima volta hanno un ruolo cruciale nella scoperta e difesa di nuove modalità di trattamento e di prevenzione. In effetti, l'approccio multisettoriale alla salute, che coinvolge – accanto ad esperti in sanità pubblica, personale sanitario e medici – politici, società civile, imprese private, uomini di legge, è nato proprio in risposta alla pandemia da AIDS. È grazie all'esperienza AIDS che oggi funzionari, politici, personale medico, attivisti, associazioni di pazienti, discutono assieme di formazione del personale sanitario e coinvolgimento delle comunità nell'erogazione di servizi sanitari di base; di disponibilità dei farmaci e accesso universale; di rafforzamento dei sistemi sanitari e di discriminanti sociali e stigma. La risposta globale all'AIDS costituisce quindi un modello per altre minacce sanitarie globali. L'ISS, con la sua specifica esperienza, può diventare in Italia il raccordo naturale fra le realtà attualmente impegnate nel Paese in tema di salute globale, mettendo al servizio di un obiettivo alto come la lotta alle disuguaglianze che sussistono nel nostro Paese e nel mondo, le proprie capacità e competenze di ricerca.

Va ricordato che l'impegno dell'ISS nel settore della salute internazionale ha riguardato, nel tempo, una notevole mole di programmi di intervento e di ricerca operativa in diversi Paesi africani, tra cui il Sud Africa, il Mozambico e il Malawi (due Paesi nei quali l'ISS collabora strettamente con il Progetto Dream) l'Uganda, il Mali, l'Etiopia, che l'ISS partecipa attivamente alle attività italiane nel Fondo Globale (del quale il nostro Paese è stato uno dei fondatori e uno dei più importanti "contributori" finanziari) ed è direttamente coinvolto nella stesura delle nuove linee guida mondiali sull'HIV/AIDS. Ma anche altre aree critiche delle malattie infettive – che costituiscono tuttora un grande "killer" a livello soprattutto del Sud del Mondo – sono correntemente affrontate dall'ISS, ad esempio la lotta alla tubercolosi e alla malaria, alle malattie infettive emergenti e alle malattie neglette. La visione di sviluppo dei prossimi anni intende anche rafforzare ed espandere le collaborazioni con i Paesi dell'area del Mediterraneo, dei Balcani e dell'Europa dell'Est riconoscendo e valorizzando il ruolo di snodo culturale, scientifico ed economico che l'Italia riveste. Gli scopi e le tematiche di queste collaborazioni riguardano problematiche di interesse condiviso come per esempio il controllo di patologie infettive emergenti, le attività di prevenzione e promozione di stili di vita salutari anche nel campo dell'alimentazione, le tematiche relative alla relazione salute e ambiente, la formazione di alta specializzazione destinata ai quadri apicali dei servizi di sanità pubblica.

Resoconto attività 2015

Nel corso del 2015, i gruppi di ricerca che si occupano di aspetti di salute globale nel Dipartimento del Farmaco, hanno: ultimato la sua opera di coordinamento del grande progetto europeo NEAT sulla ricerca clinica nel settore dell'HIV/AIDS; portato avanti le consolidate eccellenze nel campo della ricerca di base, per la messa a punto di nuovi vettori vaccinali e di nuovi e innovativi farmaci biotecnologici, come gli anticorpi monoclonali umani; proseguito nelle attività di partnership con diversi centri di ricerca africani su aspetti relativi all'accesso alle cure per l'HIV/AIDS nel Sud del Mondo (in particolare in Uganda, partecipando allo studio europeo EARNEST; in Malawi, studiando la prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'HIV; e in Etiopia, costruendo un grande studio di coorte sul trattamento antiretrovirale, CASA); attivamente contribuito alla sua pluriennale presenza in grandi iniziative europee, come l'EDCTP; ha partecipato a grandi progetti di ricerca nazionali e internazionali, sia di ricerca di base e traslazionale: il Progetto Europeo EHVA – *European HIV Vaccine Alliance, Horizon*

Rapporti ISTISAN 16/17

2020 e il Progetto Europeo EAVI2020, ambedue finalizzati alla messa a punto di vaccini contro l'HIV; il progetto europeo Fresher, Horizon 2020, che disegna gli scenari delle malattie croniche in Europa in un arco temporale che arriva al 2050; ha completato il grande studio sulla polimorbilità negli anziani italiani; ha proseguito l'impegno di coordinamento della Piattaforma italiana per lo studio delle nuove terapie per le epatiti virali (PITER), al quale partecipano oltre 100 centri epatologici e infettivologici italiani; ha poi rinforzato la collaborazione con le organizzazioni internazionali che si occupano di Salute Globale, e in particolare con UNAIDS, WHO (producendo le nuove linee guida globali su prevenzione e trattamento dell'infezione da HIV) e Global Fund, per il quale ha organizzato un grande evento scientifico svoltosi a marzo 2015 presso il Ministero Affari Esteri.

Nel settembre 2015, le Nazioni Unite hanno siglato i nuovi Obiettivi per lo Sviluppo Sostenibile (*Sustainable Development Goals*, SDGs) che, stavolta, non riguardano soltanto i Paesi meno economicamente sviluppati, ma tutti i Paesi del mondo, affrontando, accanto alla salute, aspetti che riguardano anche la lotta alla fame e alla povertà estrema, i cambiamenti climatici, la protezione ambientale, le disuguaglianze di genere, per una serie di 17 declinazioni di grandi problemi che i diversi governi dovrebbero impegnarsi ad affrontare da qui al 2030.

All'interno di questi 17 obiettivi, il n.3 riguarda specificamente la salute e contiene elementi che costituiranno l'agenda scientifica del futuro Centro per la Salute Globale: ridurre la mortalità materna e la mortalità infantile; abbattere le epidemie di AIDS, tubercolosi e malaria; combattere le epatiti, le malattie neglette, le malattie croniche; lavorare per l'accesso universale alla salute; migliorare i sistemi sanitari in termini di equità e sostenibilità; promuovere la ricerca per nuovi farmaci e vaccini.

Attività programmata 2016

L'ISS andrà incontro, nel corso del 2016, a un'importante ristrutturazione, mirata a razionalizzare, anche rendendole più autonome e quindi meglio identificabili, le sue numerose e variegata attività, sia istituzionali che di ricerca. Nell'ambito di questo processo, le attività che riguardano la ricerca, di base, clinica e operativa sui problemi globali di salute dell'uomo in un'ottica di lotta alle disuguaglianze e di accesso universale alle cure, verranno fatte confluire in un Centro Nazionale per la Salute Globale.

L'ISS, per il suo ruolo primario di organo tecnico-scientifico di uno straordinario sistema sanitario universalistico, per i suoi legami con le Organizzazioni delle Nazioni Unite che si occupano di salute, e per l'esperienza internazionale maturata nel tempo, potrà quindi svolgere un ruolo di riferimento e di coordinamento per le attività di Salute Globale nel nostro Paese, snodo e collegamento tra le molteplici eccellenze nazionali. Sono infatti numerosissime le realtà italiane che si occupano di Salute Globale: Istituzioni Accademiche e Università (Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica dell'Università di Bologna, Bocconi di Milano, Sapienza di Roma, Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, Dipartimento di Sanità Pubblica dell'Università di Firenze, Università di Tor Vergata Roma); reti di associazioni (Osservatorio Italiano sulla Salute Globale-OISG, Rete Italiana per l'Insegnamento della Salute Globale-RIISG); regioni e centri regionali (fra tutti il Centro di Salute Globale della Regione Toscana), società scientifiche come SIMIT e AISF, organizzazioni non governative e strutture da sempre impegnate nella lotta alle disuguaglianze di salute come la Caritas, la Comunità di Sant'Egidio, il CUAMM, per non parlare delle numerose attività svolte dalla Cooperazione Italiana allo Sviluppo.

A partire dal 2016 il nuovo Centro per la Salute Globale potrà intensificare la sua azione sui principali aspetti che direttamente o indirettamente influenzano la salute delle persone, sia nei Paesi economicamente sviluppati che nei Paesi a risorse limitate. Tema dominante di ricerca,

Rapporti ISTISAN 16/17

intervento e advocacy sarà l'eguaglianza di accesso alla salute. Esso si occuperà di prevenzione e cura sia a livello di popolazione che dei singoli individui, con un'approccio intrinsecamente interdisciplinare e multisettoriale, includendo sia aspetti bio-medici che aspetti sociali ed economici.

Il Centro svolgerà quindi attività di ricerca, sia nei Paesi economicamente sviluppati che in quelli meno sviluppati, con l'obiettivo di contribuire ad innovare prevenzione, diagnosi e terapia delle malattie dell'uomo, anche studiando il "come applicare" (attraverso la ricerca operativa) le conoscenze della medicina e della biologia moderne per combattere le disuguaglianze nell'accesso alla salute in Italia e nel Mondo. Il Centro, si occuperà di ricerca fondamentale, clinica e operativa alla terapia e prevenzione delle malattie globali, trasmissibili e non trasmissibili; di ricerca sui sistemi sanitari, con un'attenzione particolare all'accesso alla salute per le categorie più vulnerabili; di progetti di cooperazione internazionale; di collaborazione con le organizzazioni internazionali che si occupano di salute; di attività di formazione; di advocacy; di costruire reti con gli attori nazionali e internazionali, proponendosi come riferimento indipendente e terzo delle attività di Salute Globale nel nostro Paese. Il Centro, infine, collaborerà con le Organizzazioni multilaterali delle Nazioni Unite che si occupano di salute (WHO, *United Nations Development Programme*, UNDP, World Bank, UNAIDS, UNICEF, *United Nations Interregional Crime and Justice Research*, UNICHR), con le grandi Istituzioni nazionali (Ministero della Salute) e internazionali, come il Global Fund, con le organizzazioni non governative, con le comunità e le associazioni di pazienti, con l'Agenzia Italiana per la Cooperazione allo sviluppo e il Ministero Affari Esteri, con le strutture che fanno ricerca sulla salute globale a livello nazionale, europeo e internazionale, e con tutte le competenze presenti all'interno dell'ISS.

Il Centro esplicherà le sue attività di ricerca e formazione nelle seguenti aree metodologiche: ricerca fondamentale & traslazionale; epidemiologia clinica; ricerca clinica; ricerca operativa; sistemi sanitari e modelli di cura; salute materna; salute del bambino; medicina delle migrazioni; sostanze naturali; medicina integrativa; advocacy e networking; cooperazione internazionale.

Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta-SEIEVA

Le epatiti virali sono le malattie del fegato più diffuse e continuano ad essere un serio problema di sanità pubblica in tutto il mondo, anche se negli ultimi anni la loro incidenza, grazie soprattutto alle migliorate condizioni igienico-sanitarie e ambientali, ha subito sostanziali modifiche e il trend è in notevole diminuzione.

Al fine di descrivere l'epidemiologia dell'epatite acuta in Italia, promuoverne l'indagine e il controllo, affiancare e integrare il "Sistema informativo delle malattie infettive e diffuse" SIMID, nel 1985 il Reparto Epidemiologia clinica e linee guida del CNESPS ha istituito il Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta-SEIEVA e da allora lo coordina e promuove a livello nazionale, locale e sovranazionale. Infatti, dal 2011 il SEIEVA partecipa alla "enhanced surveillance for hepatitis B and C" gestita dall'ECDC.

Attraverso una rete di ASL, distribuite su tutto il territorio nazionale e partecipanti su base volontaria, vengono raccolte le segnalazioni dei casi di epatite acuta differenziata per tipo. L'integrazione delle informazioni provenienti dai questionari epidemiologici SEIEVA con i risultati di laboratorio, consente quindi, una migliore conoscenza dell'epidemiologia dell'epatite a livello nazionale, attraverso il monitoraggio dell'andamento e della diffusione di ciascuna

Rapporti ISTISAN 16/17

infezione del fegato, la caratterizzazione dei patogeni che le causano, nonché la comprensione e la stima del contributo relativo dei diversi fattori di rischio associati. Ciò permette inoltre la precoce individuazione di focolai epidemici, la definizione di misure preventive alle quali dare priorità e il monitoraggio degli effetti dei diversi programmi di prevenzione.

La segnalazione al SEIEVA di ogni nuovo caso di epatite acuta è pertinenza della ASL di diagnosi che, dopo aver ricevuto le segnalazioni attraverso il medico, che sia esso ospedaliero o di base, che ha diagnosticato la malattia infettiva, avvia le procedure di verifica e indagine, attraverso un questionario standardizzato, già prima che sia noto il tipo di epatite. Vengono in particolare raccolti dati demografici e informazioni sul rischio di trasmissione parenterale e oro-fecale. Una volta ottenuta la conferma diagnostica del caso di epatite virale acuta e gli esiti della ricerca dell'antigene di superficie del virus B (HBsAg), delle IgM anti-HBc, delle IgM anti-HAV, delle IgM anti-HEV, dell'anti-HCV, dell'HCV-RNA e delle IgM anti-Delta, i *marker* sierologici disponibili, risultati dei test di laboratorio, vengono registrati sul questionario. Tutti i dati raccolti confluiscono in un database attraverso una piattaforma web che consente un flusso continuo di inserimento online da parte degli utenti.

Nell'ambito del SEIEVA, utilizzando i dati raccolti o reclutando la popolazione oggetto di studio avvalendosi della rete delle ASL partecipanti, vengono inoltre promossi e condotti progetti di ricerca e studi specifici sulle epatiti virali. Scopo di queste attività possono essere la valutazione degli esiti conseguenti alle infezioni acute da virus epatitici, la valutazione d'impatto delle strategie di prevenzione o lo studio di specifici fattori di rischio.

Resoconto attività 2015

Nel corso del 2015 è proseguita l'attività di routine del SEIEVA, anche in termini di *networking* con le ASL, le Regioni e i referenti della sorveglianza. Ad oggi partecipano al SEIEVA 151 ASL cui afferisce circa il 77,2% della popolazione nazionale, un campione che pur non essendo esaustivo dell'intera realtà, offre un dato soddisfacente in termini di completezza, accuratezza e tempestività di diffusione.

Lo sviluppo del sistema informativo SEIEVA e la promozione dell'utilizzo della piattaforma di inserimento web è continuata e attualmente 131 delle 151 (86,8%) ASL partecipanti utilizzano regolarmente questo strumento.

Nel corso dell'anno, è proseguita la raccolta, il controllo e l'analisi delle segnalazioni dei casi di epatite acuta differenziata per tipo, con particolare riferimento all'incidenza per data e luogo di insorgenza dei sintomi, età e sesso dei casi e la valutazione della proporzione dei casi di ciascun tipo di epatite acuta esposti a fattori di rischio noti.

I principali risultati della sorveglianza, in termini di tassi annuali di incidenza e analisi dei fattori di rischio, per l'anno 2014 e il periodo 1985-2014, sono stati pubblicati sul sito web della sorveglianza SEIEVA (www.iss.it/scieva), per il quale, peraltro, nel corso del 2015 è stato portato avanti un importante processo di riprogettazione e aggiornamento.

I dati dei casi di epatite acuta B e C relativi al 2014 sono stati estratti e trasmessi attraverso la piattaforma ECDC/*Tessy* per contribuire alla "enhanced surveillance for hepatitis B and C" gestita dall'ECDC.

Il gruppo di coordinamento SEIEVA ha supportato le autorità sanitarie locali nella realizzazione di indagini di campo sull'epidemia da Epatite Virale A, associata a consumo di cozze, che si è verificata a Napoli ed ha avuto il picco epidemico nel mese di marzo.

Per quanto riguarda progetti di ricerca e studi specifici sulle epatiti virali, nel corso del 2015, è terminata la raccolta dati relativa all'attività del Progetto di sorveglianza integrata epidemiologica, virologica, ambientale dell'epatite E in Italia. Si tratta di un progetto triennale

Rapporti ISTISAN 16/17

approvato dal CCM e condotto in collaborazione con i dipartimenti MIPI e AMPP dell'ISS e con il Dipartimento di Sanità Pubblica-Microbiologia-Virologia dell'Università di Milano.

In collaborazione con il dipartimento MIPI sono iniziate le attività relative alla "Sorveglianza epidemiologica e virologica delle epatiti virali acute", progetto CCM.

A dicembre si è tenuto a Stoccolma il primo meeting del "ECDC Hepatitis E virus expert group", gruppo nel quale è rappresentato il coordinamento SEIEVA.

Il 17 dicembre si è tenuto inoltre, presso l'ISS, un convegno che aveva lo scopo di fare un bilancio, in termini di sanità pubblica, sull'epidemiologia dell'epatite virale in Italia a 30 anni dall'avvio della sorveglianza speciale SEIEVA, analizzando lo stato dell'arte e promuovendo riflessioni sulle prospettive future.

Attività programmata 2016

Nel corso del 2016 proseguirà l'attività di routine del SEIEVA; attività di networking fra le ASL partecipanti e relativi referenti regionali; raccolta informatizzata delle informazioni epidemiologiche relative ai casi di epatite virale acuta; per i diversi tipi di epatite, analisi dei tassi di incidenza e del contributo dei diversi fattori di rischio; estrazione dati, produzione database e trasmissione a ECDC/Tessy. In particolare è auspicabile arruolare le ASL che al momento non aderiscono, e facilitare e rafforzare l'integrazione dei dati epidemiologici con quelli virologici, attraverso una caratterizzazione virologica dei casi. A tal fine proseguiranno le attività di "Sorveglianza epidemiologica e virologica delle epatiti virali acute" previste nell'ambito delle Progetto esecutivo – Programma CCM 2014.

Nel 2016 verranno finalizzate le attività di sorveglianza integrata epidemiologica, virologica, ambientale dell'epatite E in Italia, con l'analisi dei dati e la diffusione dei risultati.

Nel corso del 2016 è prevista la partecipazione al *2nd ECDC Hepatitis E virus expert group meeting*, che si terrà in autunno a Stoccolma.

Nell'ambito del SEIEVA, utilizzando i dati raccolti o reclutando la popolazione oggetto di studio avvalendosi della rete delle ASL partecipanti, vengono promossi e condotti progetti di ricerca e studi specifici sulle epatiti virali. Scopo di queste attività possono essere la valutazione degli esiti conseguenti alle infezioni acute da virus epatitici, la valutazione d'impatto delle strategie di prevenzione o lo studio di specifici fattori di rischio.

Nel corso del 2016, i dati provenienti dalla sorveglianza SEIEVA verranno analizzati per indagare aspetti specifici rilevanti per lo studio dell'epidemiologia dell'epatite virale acuta. In particolare, i temi che verranno affrontati con priorità sono:

- studio di casi di epatite B in soggetti vaccinati. Verranno analizzati i dati SEIEVA relativi a casi di epatite B insorti in soggetti precedente vaccinati, verranno inoltre studiati i casi di epatite B prevenibili da vaccinazione, ossia che si sono verificati in soggetti che avrebbero dovuti essere vaccinati o in base alla Legge 165/1991, o perché appartenenti a gruppi a rischio per i quali la vaccinazione è fortemente consigliata e offerta gratuitamente.
- Studio del rischio di epatite nelle popolazioni immigrate: per ogni tipo di epatite verrà fatto il confronto tra i tassi di incidenza registrati nella popolazione italiana con quelli registrati nella popolazione immigrata.

Rapporti ISTISAN 16/17

Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA)

Il Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA) è stato istituito con Decreto del Ministro della Salute del 21/12/2007 quale strumento strategico di supporto per il conseguimento degli obiettivi stabiliti dalla Legge 21 ottobre 2005, n. 219 ("Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati"); autosufficienza del sangue e dei suoi prodotti, sicurezza trasfusionale, Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) uniformi e sviluppo della medicina trasfusionale. Il progetto si articola in tre macroaree:

- Attività e programmazione;
- Compensazione emocomponenti e plasmaderivati;
- Emovigilanza.

L'attività e programmazione includono l'anagrafica delle Strutture Regionali di Coordinamento per le attività trasfusionali (SRC), dei Servizi Trasfusionali (ST) e delle Unità di Raccolta (UdR) e, dal 2014, delle articolazioni organizzative pubbliche e private. Accoglie informazioni sulla raccolta e utilizzo del sangue e dei suoi componenti (raccolta, produzione, lavorazione, trattamento, assegnazione, distribuzione e utilizzo degli emocomponenti omologhi e autologhi), sulla qualità dei processi, dei prodotti e dei servizi, e per la programmazione del fabbisogno di sangue e dei suoi componenti.

La Compensazione emocomponenti e plasmaderivati comprende il censimento e la gestione delle convenzioni tra regioni, una bacheca elettronica nazionale per le situazioni di emergenza e per i gruppi rari, la gestione e il monitoraggio degli scambi.

L'Emovigilanza si articola nella sorveglianza epidemiologica dei donatori e reazioni indesiderate gravi alla donazione, negli effetti indesiderati gravi alla trasfusione, errori trasfusionali e incidenti gravi.

Il progetto di implementazione del SISTRA è stato affidato al CNS, coordinatore della rete trasfusionale e dei flussi informativi (art. 12, comma 4, lettera i), Legge 219/2005) con la collaborazione del Gruppo di lavoro per lo sviluppo di SISTRA, definito dalla Consulta Tecnica permanente per il sistema trasfusionale.

SISTRA è sviluppato nel rispetto delle regole tecniche e delle politiche di sicurezza dei sistemi informativi del sistema pubblico di connettività, utilizza il linguaggio di *markup* aperto (*eXtensible Markup Language, XML*) ed è predisposto per collegare soggetti pubblici e privati che conferiscono o condividono i dati relativi alle macroaree di attività individuate. Le informazioni sono codificate secondo lo standard UNI 10529, relativo allo scambio di informazioni tra le strutture del sistema trasfusionale, che permette l'identificazione univoca e la tracciabilità delle unità di sangue e emocomponenti. SISTRA accoglie le informazioni secondo un formato elettronico predefinito generabile dai sistemi informativi regionali o direttamente mediante accesso online e inserimento delle informazioni nel sistema.

SISTRA è uno strumento fondamentale per la governance del complesso sistema trasfusionale italiano. L'analisi delle informazioni sulle attività trasfusionali e sull'emovigilanza costituisce un requisito essenziale per il raggiungimento dell'autosufficienza nazionale di sangue e emocomponenti e per mantenere costantemente alti i livelli di qualità e sicurezza della medicina trasfusionale.

Resoconto attività 2015

Nel 2015 sono state sottoposte a manutenzione evolutiva alcune sezioni di SISTRA. Sono state trasferite le informazioni raccolte con il progetto "Ricognizione nazionale dello stato dell'arte dell'applicazione dei requisiti di tracciabilità delle informazioni e di identificazione

Rapporti ISTISAN 16/17

univoca del donatore e delle unità di sangue ed emocomponenti presso le unità di raccolta associative e presso le articolazioni organizzative dei ST, e delle dotazioni tecnologiche esistenti presso le stesse e dell'implementazione dei nuovi requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi delle ST (ex artt. 19 e 20 della Legge 219/2005) e con riferimento al DL.vo 207/2007 e al DL.vo 208/2007" relative alle anagrafiche delle articolazioni organizzative dei ST e delle UdR associative. Inoltre le anagrafiche dei ST, delle UdR e delle articolazioni organizzative sono state integrate con informazioni relative a autorizzazioni e accreditamenti.

La sezione Produzione e consumo è stata utilizzata per la gestione del monitoraggio trimestrale degli emocomponenti strategici ai fini dell'autosufficienza nazionale. Le SRC hanno inserito i dati regionali di programmazione annuale relativamente alla previsione del fabbisogno regionale di emocomponenti per l'anno 2016 e hanno utilizzato le funzioni di SISTRA per la verifica degli scostamenti della produzione e del consumo reale rispetto a quanto programmato. La funzione monitorizza il grado di appropriatezza delle previsioni rispetto ai dati raccolti a consuntivo, con la finalità di promuovere il miglioramento continuo delle attività di programmazione. Nell'ambito dei compiti istituzionali del CNS, è stato predisposto il Programma nazionale per l'autosufficienza del sangue e dei suoi prodotti per l'anno 2015.

Anche nel 2015, in SISTRA sono stati gestiti 3 programmi di VEQ, a cui hanno partecipato laboratori italiani e internazionali, per l'esecuzione dei test sierologici e molecolari di qualificazione biologica del sangue e degli emocomponenti, strategici per il sistema trasfusionale.

Sono state realizzate e rese disponibili in SISTRA le funzioni per la gestione dei flussi informativi relativi alle attività della rete delle Banche di sangue cordonale e per le funzioni di coordinamento affidate al CNS dal Decreto del 18 novembre 2009 "Istituzione di una rete nazionale di banche per la conservazione di sangue da cordone ombelicale". La rete nazionale delle banche di sangue da cordone ombelicale è denominata *Italian Cord Blood Network* (ITCBN) ed è finalizzata alla creazione dei necessari collegamenti fra le banche esistenti sul territorio nazionale e tra queste e i network internazionali, proponendosi quali obiettivi la standardizzazione delle attività di raccolta, conservazione, distribuzione del sangue cordonale a fini di trapianto ematopoietico.

È stata effettuata una attività di progettazione per la realizzazione di una scheda informatica di raccolta dei dati di emovigilanza relativi alle CSE.

Sono state realizzate ulteriori interazioni tra i dati di attività e quelli di emovigilanza e pubblicati report istituzionali relativi alla sorveglianza delle malattie trasmissibili con la trasfusione e all'emovigilanza.

È stata utilizzata da tutte le regioni la bacheca elettronica nazionale per le compensazioni in situazioni di urgenza ed emergenza e per la ricerca di unità di sangue o donatori con fenotipi rari. È stata realizzata e resa disponibile una sezione dedicata alle maxi emergenze.

Attività programmata 2016

Nel 2016, nell'ambito dei dati di attività, sarà disponibile un nuovo aggiornamento di SISTRA per soddisfare i debiti informativi previsti dalle recenti normative nazionali, europee e internazionali.

Saranno completate le sezioni a supporto delle singole regioni per la realizzazione del progetto "Metodi e strumenti per la gestione della compensazione intraregionale di emocomponenti e plasmaderivati". Il progetto coinvolge tutte le regioni e ha come regione capofila e di coordinamento la Lombardia, in accordo con il CNS. L'obiettivo generale è quello di pervenire all'adozione omogenea di metodi e strumenti per la gestione della compensazione intraregionale di emocomponenti e plasmaderivati. Sarà creata un'emoteca virtuale per ogni

Rapporti ISTISAN 16/17

emocomponente e per ogni ST con le disponibilità dichiarate da ogni ST per singolo gruppo sanguigno e il monitoraggio delle eventuali emoteche strategiche e di gruppi rari presenti sul territorio regionale.

Sarà resa disponibile in SISTRA ITCBN la funzione per la raccolta dei dati di emovigilanza relativa alla sorveglianza donatrice e incidenti.

Nel 2016 sarà effettuato il beta test per la sezione di emovigilanza in ITCBN.

Sperimentazione cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS

L'inesorabile diffusione dell'infezione da HIV che conta oltre 35 milioni di infettati nel mondo (*UNAIDS Report on the global AIDS epidemics*, 2013) e il numero sempre maggiore di decessi per AIDS soprattutto nei Paesi in via di sviluppo evidenziano l'urgenza della messa a punto di un vaccino sicuro ed efficace. Gli approcci vaccinali studiati negli ultimi 30 anni al fine di bloccare l'infezione da HIV-1 hanno, o hanno avuto, come principale bersaglio, le proteine strutturali di HIV-1 e, quasi esclusivamente, quelle del rivestimento esterno (*envelope*, ENV), con l'obiettivo di indurre un'immunità sterilizzante in grado di impedire l'entrata del virus nella cellula bersaglio. Tuttavia, l'estrema variabilità degli antigeni di superficie del virus non solo nelle differenti aree geografiche, ma anche da individuo ad individuo e nello stesso individuo nel tempo, è alla base del sostanziale insuccesso di questi approcci. Di qui la crescente considerazione di strategie volte non ad impedire l'infezione ma a controllare la replicazione del virus bloccando così la progressione dell'infezione e lo sviluppo della malattia conclamata (AIDS).

Il Centro Nazionale AIDS (CNAIDS) ha basato i propri studi su quest'ultimo razionale, indirizzando la ricerca su un componente virale che rispondesse ai seguenti criteri: essere prodotto subito dopo l'entrata del virus nella cellula, avere un ruolo vitale nella replicazione del virus, essere immunogenico ed essere conservato nei suoi domini funzionali tra i vari sottotipi di HIV-1. Questi requisiti corrispondevano a quelli posseduti dalla proteina regolatoria Tat di HIV-1. In studi preclinici nelle scimmie è stato dimostrato che la proteina Tat del sottotipo B, somministrata come vaccino nella sua forma biologicamente attiva, era innocua, immunogenica, in grado cioè di indurre una risposta immune specifica, ed efficace, perchè la risposta immune indotta era in grado di controllare la replicazione del virus e di bloccare lo sviluppo della malattia.

Sulla base di questi risultati l'ISS ha sponsorizzato la sperimentazione clinica di Fase I del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina ricombinante Tat per un approccio di tipo sia preventivo (nell'individuo sano) che terapeutico (nell'individuo sieropositivo).

I trial clinici di Fase I multicentrici, controllati con placebo e randomizzati in doppio cieco, sono stati condotti in quattro centri clinici italiani allo scopo di valutare l'innocuità (obiettivo primario) e l'immunogenicità (obiettivo secondario) del vaccino basato sulla proteina Tat, in 20 volontari HIV-1 negativi non appartenenti a categorie ad alto rischio (protocollo preventivo) e in 27 volontari HIV-1 positivi (protocollo terapeutico). Il vaccino (ai dosaggi di 7,5, 15 o 30 µg) o il placebo è stato somministrato per via sottocutanea in associazione con l'adiuvante *Alum*, o per via intradermica senza adiuvante, alle settimane 0, 4, 8, 12, e 16 dello studio. I risultati ottenuti hanno indicato che il vaccino è innocuo e immunogenico, in quanto capace di indurre sia anticorpi che risposte cellulari specifiche, confermando il pieno raggiungimento degli obiettivi (primario e secondario) prefissati. Sulla base dei risultati positivi ottenuti è stata recentemente completata con successo una sperimentazione clinica terapeutica di Fase II, randomizzata e *open label*, (ISS T-002) su 168 soggetti HIV+ in trattamento HAART, arruolati in 11 centri clinici in Italia. I risultati di questo studio non solo hanno confermato

Rapporti ISTISAN 16/17

l'immunogenicità e la sicurezza del vaccino basato sulla proteina Tat, ma hanno fornito anche importanti indicazioni sulla capacità di Tat di promuovere l'immunoricostruzione che la terapia antiretrovirale da sola non è in grado di ristabilire, nonché di ridurre il DNA provirale di HIV, agendo quindi sui cosiddetti serbatoi virali.

Un analogo studio clinico di Fase II, questa volta randomizzato, in doppio cieco e controllato da placebo, è stato condotto in 200 pazienti HIV+ in trattamento HAART efficace in Sudafrica (ISS T-003). I risultati dello studio, appena concluso e ancora in corso di analisi, hanno confermato l'innocuità e immunogenicità del vaccino in una popolazione, quella sudafricana, molto diversa da quella italiana per *background* genetico, fattori ambientali, sottotipo di virus circolante.

Il programma di sviluppo clinico inoltre è proseguito parallelamente con la sperimentazione preventiva di Fase I in del vaccino basato sulla combinazione della proteina Tat e della proteina Env privata del dominio V2 per consentire l'esposizione di epitopi conservati e bersaglio di anticorpi neutralizzanti. Tali combinazioni vaccinali sono state sviluppate nell'ambito dei progetti AVIP, VIAV e iSS/Chiron.

Nuove strategie di formulazione vaccinali, quali l'utilizzo di micro/nanoparticelle per la veicolazione dell'immunogeno sono allo studio con l'obiettivo di ottenere la stabilità del vaccino a temperatura ambiente, che permetterebbero il trasporto, la conservazione e l'utilizzo del vaccino in aree in via di sviluppo prive di sistemi di refrigerazione e una sostanziale riduzione dei costi, ampliandone quindi di molto l'accessibilità e le potenzialità applicative in tutto il mondo.

Resoconto attività 2015

Nell'ambito dello studio di nuovi approcci vaccinali terapeutici basati sulla proteina Tat, nel corso del 2015 è proseguito uno studio osservazionale presso 8 centri clinici italiani per l'estensione del follow-up dei pazienti HIV+ in terapia HAART arruolati nello studio ISS T-002 (ISS T-002 EF-UP), avente l'obiettivo di monitorare le risposte immuno-virologiche osservate dopo l'immunizzazione con Tat per ulteriori 3 anni. Inoltre, sono proseguite le valutazioni immuno-virologiche degli studi osservazionali condotti in soggetti HIV+ in trattamento HAART o naïve alla terapia (studi ISS OBS T-002 e ISS OBS T-003, rispettivamente), attivati nel 2007 e completati nel 2012. Nell'ambito del progetto finanziato dal Ministero degli Affari Esteri "Programma per sostenere il Ministero della Salute del Sudafrica nello sviluppo di un Programma nazionale di risposta globale all'HIV e AIDS", il CNAIDS sta portando avanti un programma triennale costituito da 3 componenti:

- rafforzamento del servizio sanitario Sudafricano in siti selezionati;
- rafforzamento delle competenze e miglioramento delle infrastrutture di una azienda biotecnologica per la produzione vaccinale, in accordo alle GMP;
- conduzione di una sperimentazione clinica terapeutica di Fase II con il vaccino Tat in siti sudafricani selezionati.

In particolare, sono proseguite le valutazioni immuno-virologiche dello studio osservazionale (ISS OBS T-004), attivato nel 2010 e completato nel 2013, avente l'obiettivo di valutare la sieroprevalenza di risposte anticorpali anti-Tat in individui sudafricani HIV+, in HAART o naïve alla terapia, e per valutare lo status immunologico, virologico e clinico dei soggetti con anticorpi naturali anti-Tat. Inoltre, sempre nel corso del 2015 è stato completato e inviato alle autorità competenti il report finale del *trial* terapeutico di Fase II con il vaccino Tat (ISS T-003) completato in Sudafrica nel 2014, ed è stato iniziato uno studio osservazionale di follow-up (ISS T-003 EF-UP), con l'obiettivo di valutare la persistenza degli effetti immuno-virologici indotti dall'immunizzazione con la proteina Tat dei pazienti che avevano preso parte

Rapporti ISTISAN 16/17

allo studio ISS T-003. Nell'ambito del progetto di sviluppo di nuove strategie vaccinali basate sulla combinazione di proteine regolatorie e strutturali di HIV, il rapporto di fine studio della sperimentazione clinica preventiva di Fase I del vaccino basato sulla combinazione delle proteine *Tat ed Env* di HIV deleva del dominio V2 (ISS P-002), condotta in 3 siti clinici italiani, è stato inviato alle autorità regolatorie ed etiche competenti e sono state avviate valutazioni immuno-virologiche esploratorie di seconda linea previste dal protocollo per meglio definire l'attività di questo nuovo approccio vaccinale.

Attività programmata 2016

Nell'ambito del progetto di sviluppo di un vaccino innovativo contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat, nel corso del 2016 il CNAIDS proseguirà lo studio osservazionale di follow-up dei pazienti che hanno partecipato allo studio ISS T-002 (ISS T-002 EF-UP), al fine di valutare la persistenza degli effetti immunologici e virologici indotti dall'immunizzazione per ulteriori 3 anni. Nel corso del 2016 verrà infine completato lo studio osservazionale per l'estensione del monitoraggio dei pazienti che avevano preso parte allo studio ISS T-003 (ISS T-003 EF-UP), con l'obiettivo di valutare la persistenza degli effetti immuno-virologici indotti dall'immunizzazione con la proteina Tat. Le sperimentazioni cliniche condotte in Italia sono finanziate dal Ministero della Salute. Parallelamente, continueranno le valutazioni immuno-virologiche degli studi osservazionali condotti in soggetti HIV+ in trattamento HAART o naïve alla terapia completati in Italia (ISS OBS T-002, ISS OBS T-003) e Sudafrica (ISS OBS T-004) tra il 2007 e il 2013. Continueranno, infine, le valutazioni immuno-virologiche esploratorie di seconda linea dello studio di Fase I del vaccino preventivo basato sulla combinazione delle proteine di HIV-1 Tat e Env, completato nel corso del 2014, per meglio definire l'attività di questo nuovo approccio vaccinale.

Sperimentazione del flusso informativo per l'istituzione del Registro Italiano delle ArtroProtesi (RIAP)

L'esigenza dell'istituzione di registri degli impianti protesici, testimoniata anche a livello internazionale (*Proposal for a regulation of the European Parliament and of the Council on medical devices, Article 83 – Bruxelles, 11/6/2015*), emerge a fronte di richieste legate alla valutazione dell'esito dell'intervento, alla sorveglianza e vigilanza post-marketing, al technology assessment e alla valutazione costo-efficacia. In Italia si effettuano ogni anno più di 160.000 interventi di sostituzione protesica articolare.

Dal 2002 l'ISS è stato coinvolto in progetti inerenti a questa tematica. In assenza di un Registro Nazionale delle artroprotesi e di iniziative di enti pubblici in questo ambito, l'ISS è stato sollecitato dai rappresentanti regionali ad assumere la responsabilità del coordinamento di un'iniziativa nazionale, ritenendolo più idoneo di enti privati a ricoprire tale ruolo. Dal 2006 il Ministero della Salute (DG dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico) ha supportato il progetto Registro Italiano ArtroProtesi (RIAP) attraverso una serie di accordi di collaborazione con l'ISS su protesi di anca, ginocchio e spalla, studi che hanno permesso di definire gli strumenti per implementare la raccolta dati e di testarli in differenti contesti regionali.

Il RIAP si propone di organizzare il Registro nazionale come federazione di registri regionali, con il coordinamento del CNESPS in collaborazione con il Settore Informatico dell'ISS. Le attività sono condivise dal Comitato Scientifico, sotto la direzione dell'ISS. Comprende rappresentanti di ISS, Ministero della Salute, CUD, regioni coinvolte, registri

Rapporti ISTISAN 16/17

regionali esistenti, Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia, fabbricanti (Assobiomedica), pazienti (Apmar). Si riunisce mediamente 2 volte all'anno e viene aggiornato periodicamente.

Obiettivo del registro è effettuare valutazioni della performance dei dispositivi impiantati attraverso analisi di sopravvivenza e tracciare tempestivamente i pazienti a cui sia stato impiantato un dispositivo per il quale sia stato necessario avviare una procedura di richiamo. Tali obiettivi sono pienamente raggiungibili solo se la copertura sfiora il 100%. Per tale motivo il RIAP ha implementato procedure che comportano un minimo onere aggiuntivo per gli operatori sanitari preposti alla registrazione e permettono di identificare i dispositivi impiantati in modo preciso e puntuale. Altro elemento dirimente per un completo funzionamento del registro è, infatti, la corretta identificazione del dispositivo impiantato. Grazie al supporto di Assobiomedica, è stato possibile avvalersi della collaborazione dei fabbricanti per costruire il Dizionario RIAP-DM dei codici e delle descrizioni dei dispositivi medici impiantati, strumento indispensabile per la loro corretta identificazione, disponibile anche come webservice (RiDi, Ricerca Dispositivi). La realizzazione del Dizionario si inserisce come un'attività complementare a quella svolta dalla Banca nazionale dei Dispositivi medici del Ministero della Salute dove, in taluni casi, i dispositivi sono stati registrati come famiglia e non come singoli elementi. Attraverso un minuzioso controllo di qualità dei dati ricevuti e l'invio di un feedback ai fabbricanti, il Dizionario supporta il miglioramento della qualità delle informazioni presenti nella Banca dati ministeriale. La raccolta dati utilizza informazioni già raccolte dai flussi informativi correnti (SDO) integrate da un minimum data set di informazioni di tipo clinico e relative al dispositivo. Il nuovo flusso informativo è stato testato in 14 regioni italiane (Lombardia, PA di Bolzano, Emilia Romagna, Puglia che già dispongono di un registro; e Valle d'Aosta, Piemonte, PA di Trento, Veneto, Toscana, Marche, Lazio, Basilicata, Calabria, Sicilia). Tuttavia, la partecipazione al progetto è ancora su base volontaria e, nel corso del tempo, alcune regioni si sono ritirate, anche in conseguenza di modifiche politiche e tecniche dell'organizzazione manageriale a livello locale e, quindi, delle strategie sanitarie. Attualmente partecipano 10 regioni (Lombardia, PA di Bolzano, Puglia, PA di Trento, Toscana, Marche, Lazio, Basilicata, Calabria, Sicilia) e la Fondazione Livio Sciutto di Pietra Ligure (SV), centro di eccellenza per la chirurgia protesica articolare. Dal 1/7/2013 è disponibile, per le regioni che non possiedono un proprio registro, un'applicazione web che permette l'inserimento dei dati aggiuntivi alla SDO e identifica il dispositivo attraverso interrogazione del dizionario RIAP-DM (applicazione RaDaR, Raccolta Dati Ricoveri). Le regioni e PA sono responsabili del *linkage* tra le SDO e i dati aggiuntivi. I record linkati vengono inviati periodicamente all'ISS attraverso una trasmissione sicura (applicazione SOnAR, Sincronizzazione Online Automatica Ricoveri). Sono stati studiati in maniera approfondita gli aspetti relativi alla Privacy elaborando uno specifico consenso informato; il 21/6/2013 il progetto RIAP è stato approvato dal Comitato Etico dell'ISS. È importante sottolineare che, a seguito della partecipazione al progetto RIAP, la PA di Bolzano ha istituito il registro provinciale e la Regione Puglia lo ha reso obbligatorio con Legge Regionale n. 4 del 25 febbraio 2010 (art. 40) che subordina il pagamento del DRG alla registrazione dei dati arrivando, in tal modo, a sfiorare il 100% della copertura. È evidente che la stabilità della raccolta dati verrà raggiunta solo nel momento in cui la partecipazione verrà resa obbligatoria. Risulterà pertanto cruciale per la funzionalità del Registro l'approvazione del DPCM attuativo della Legge 221/2012 che all'art.12 comma 10 fa riferimento all'istituzione dei registri degli impianti protesici e la definizione dei relativi regolamenti attuativi.

Resoconto attività 2015

È continuato l'aggiornamento del Dizionario RIAP-DM con l'inclusione di nuovi listini (60 fabbricanti, 50.000 record) e l'invio ai fabbricanti un ritorno informativo sulla qualità dei dati

Rapporti ISTISAN 16/17

trasmessi controllati mediante un apposito algoritmo che li confronta con le analoghe informazioni presenti nella banca dati ministeriale dei dispositivi. Per quanto riguarda la tracciabilità mediante codice a barre, è stato sviluppato un algoritmo che, attraverso un confronto del codice con i codici presenti nel Dizionario, permette un riconoscimento probabilistico del dispositivo. Il sito web del progetto è stato aggiornato. I tracciati record per l'anca e per il ginocchio sono stati ulteriormente perfezionati. È stata definita la lista delle variabili da includere nel tracciato record per la spalla. Nel marzo 2015, il RIAP è stato autorizzato dal Ministero della Salute ad accedere alla banca dati dei dispositivi medici. È stata avviata la collaborazione con l'*International Consortium of Orthopaedic Registries (ICOR)*, una linea di ricerca dell'FDA per la realizzazione della *Global Library* per le protesi ortopediche. È stata condivisa la tassonomia sviluppata dall'ICOR utile a strutturare la parte del Dizionario che conterrà le informazioni tecniche utili per la caratterizzazione del dispositivo medico impiantato e i dati inclusi nella *Global Library*. È stato possibile linkare il 50% dei record della *Global Library* con il Dizionario RIAP-DM. Sono state organizzate riunioni di coordinamento in alcune delle regioni partecipanti in cui sono stati coinvolti anche i referenti informatici per l'integrazione nei sistemi informativi locali del Dizionario RIAP-DM, disponibile come *webservice*, e che hanno incluso un modulo formativo rivolto ai chirurghi. Il Comitato scientifico del progetto è stato aggiornato e si è riunito 2 volte. Il gruppo di lavoro RIAP ha partecipato in vari eventi congressuali nazionali e internazionali tra cui il 4° *Congress of the International Society of Arthroplasty Registries*, il 100° Congresso nazionale SIOT e la VIII Conferenza Nazionale sui Dispositivi Medici. Il RIAP è stato presentato in occasione di un evento organizzato dal Ministero della Salute con le *Competent Authorities on Medical Devices* e ha supportato la definizione di un *Position statement* da parte della SIOT. È stato pubblicato il volume "Progetto Registro Italiano Artroprotesi. Verso l'operatività. Secondo Report", che costituisce l'unico documento di riferimento nazionale sull'attività di chirurgia protesica articolare e descrive la metodologia e i protocolli adottati dal RIAP, le testimonianze delle regioni che hanno partecipato attivamente al progetto e le analisi effettuate a livello nazionale sul database SDO e sui dati raccolti dal progetto. Sono stati prodotti report specifici per ciascuna regione descrittivi delle criticità riscontrate nei record al fine di un miglioramento della qualità dei dati trasmessi.

Attività programmata 2016

- Aggiornamento e ampliamento della banca dati dispositivi attraverso una costante interazione con i fabbricanti e sulla base delle segnalazioni provenienti dai chirurghi di dispositivi mancanti nel Dizionario RIAP-DM.
- Collaborazione con ICOR e condivisione della tassonomia per la caratterizzazione dei dispositivi e dei dati contenuti nella *Global Library*.
- Estrazione delle informazioni identificate dall'ICOR da un set di schede tecniche estratte dalla banca dati nazionale dei dispositivi medici.
- Organizzazione di moduli formativi nelle regioni per l'utilizzo dell'applicativo RIAP e/o la trasmissione dei dati e incontri con le strutture informatiche per predisporre l'inclusione del *webservice* per l'identificazione del dispositivo nei sistemi informativi regionali.
- Progettazione di un set di servizi informatici a supporto della raccolta dati e automatizzazione del controllo di qualità dei dati trasmessi.
- Arruolamento di nuove regioni e consolidamento della raccolta dati e studio di procedure per il miglioramento della qualità dei dati raccolti.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Implementazione del tracciato record spalla nell'applicazione RadaR e avvio della raccolta dati.
- Organizzazione delle riunioni del Comitato scientifico e suo aggiornamento con l'inclusione dei referenti delle nuove regioni.
- Collaborazione con la SIOT anche al fine di stabilire contatti con le regioni non ancora coinvolte per la loro inclusione nello studio.
- Partecipazione a convegni nazionali e internazionali.
- Collaborazione alla predisposizione dei regolamenti attuativi a seguito dell'emanazione del DPCM in attuazione della Legge 221 del 17/12/2012.
- Predisposizione di articoli scientifici su riviste nazionali e internazionali e pubblicazione del 3° report RIAP.
- Condivisione con l'Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiostimolazione (AIAC) del *know-how* acquisito dal RIAP in tema di registri dei dispositivi impiantabili al fine di rafforzare i seguenti registri: Registro Italiano Pacemaker e Registro Italiano Defibrillatori.

Sviluppo di modelli murini speciali (SCID, KNOCK-OUT e Transgenici) per lo svolgimento di progetti di ricerca di interesse sanitario

In campo oncologico, i modelli sperimentali murini sono uno strumento insostituibile per la loro facilità d'utilizzo e riproducibilità a fronte di costi contenuti. Essi offrono l'opportunità di studiare i complessi meccanismi associati al processo di carcinogenesi e alla risposta antitumorale dell'ospite così come di identificare e validare marcatori/bersagli molecolari e il potenziale terapeutico di immuno-, bio- e chemio-terapie. A sostegno dell'importanza e della necessità dell'utilizzo di modelli murini nella sperimentazione oncologica è la buona correlazione tra agenti che causano tumori nell'uomo e quelli che causano tumori nel topo, stimata nell'84%.

I modelli murini per esperimenti nel campo della biomedicina si distinguono in due grandi gruppi: naturali e indotti. I modelli murini naturali sono rappresentati da animali selezionati, con mutazioni spontanee a livello di particolari geni che riproducono in maniera più o meno fedele situazioni patologiche umane. Alcuni esempi di animali che fanno parte di questa categoria sono: topi NOD/LtJ, che sono un modello naturale di iperglicemia associata a diabete di tipo I, e i topi nudi e gli SCID, che riproducono forme diverse di immunodeficienza. L'uso dei modelli con immunodeficienze gravi del sistema immunitario è particolarmente utile in campo oncologico perchè permette la generazione di "modelli murini umanizzati" definiti *xenografts*, cioè topi portatori di cellule primarie tumorali umane o piccoli frammenti di tumori primari, particolarmente utili per lo studio di efficacia di farmaci anti-neoplastici.

I modelli murini indotti sono, invece, rappresentati da un numero considerevole di animali in cui la patologia umana è ricreata con mezzi di impianto, chirurgia, farmacologia e, più recentemente, attraverso l'implementazione *in vivo* della biologia molecolare e dell'ingegneria genetica. Queste ultime hanno permesso, ad esempio, la generazione di topi *knock out* (KO) ottenuti eliminando un gene specifico per il processo biologico che si vuole studiare, e topi transgenici, caratterizzati dall'inserzione all'interno del genoma di uno o più geni (transgeni) funzionalmente attivi che normalmente non gli appartengono.

La stabulazione e l'uso dei modelli sopra descritti richiede conoscenza, esperienza e un lavoro accurato e scrupoloso in una struttura qualificata in grado di assicurare condizioni

Rapporti ISTISAN 16/17

stringenti di sterilità ma nel contempo maneggevolezza per effettuare tutti gli esperimenti in condizioni di rigoroso controllo di potenziali infezioni. In ISS, lo stabulario/laboratorio speciale per il mantenimento e la sperimentazione in topi con elevato grado di immunodeficienza, afferente al Dipartimento EOMM, è dotato di sistemi di barriera P3 ed ha caratteristiche uniche che permettono di utilizzare agenti patogeni per l'uomo e di effettuare sperimentazioni in modelli *xenograft* anche su larga scala. Altrettanto controllata è la stabulazione e l'allevamento di colonie speciali di topi KO e di topi transgenici, che assicura la conservazione della purezza delle caratteristiche genetiche del ceppo, condizioni necessarie per lo svolgimento degli esperimenti.

I livelli di eccellenza che caratterizzano la struttura sono stati raggiunti attraverso l'attuazione di un programma che prevede una rigorosa formazione del personale tecnico, addetto alla manutenzione degli stabulari, alla cura degli animali e alla conduzione della sperimentazione, per acquisire le competenze necessarie ad operare in condizioni di estrema sicurezza in un ambiente ad elevato rischio microbiologico. Inoltre, tutto il personale addetto alla gestione degli stabulari e alla sperimentazione con i modelli murini è rigorosamente formato per seguire le linee guida europee e internazionali per gli aspetti etici e normativi della sperimentazione animale. Le caratteristiche uniche dello stabulario/laboratorio speciale EOMM e dei molti ceppi in esso presenti, difficilmente reperibili al di fuori dell'ISS, hanno permesso la realizzazione di molti progetti scientifici in campo biomedico. Infatti, negli ultimi anni questo stabulario/laboratorio è stato utilizzato da diversi gruppi di ricerca, interni ed esterni all'ISS, consentendo lo svolgimento di importanti progetti scientifici.

Principali aree di ricerca recentemente sviluppate nello stabulario/laboratorio speciale EOMM:

- valutazione delle componenti della risposta immune, con particolare attenzione a cellule dendritiche (DC), in modelli vaccinali per HPV (Hu-PBL-SCID);
- valutazione del potenziale antitumorale di vaccini basati sull'utilizzo di IFN-DC in modelli di linfomi indolenti (Hu-PBL-SCID);
- valutazione del potenziale antitumorale anti-miR-21 in modelli di Mieloma Multiplo (SCID);
- valutazione del ruolo di IFN-I nello sviluppo spontaneo di carcinoma mammario in topi I29 transgenici per l'oncogene HER-2/Neu (I29-NeuT/IFNAR-1 KO);
- valutazione del ruolo di IRF-8 nell'attività funzionale di DC e nel processo di cancerogenesi del melanoma e del carcinoma del colon (CRC) (IRF-8 KO);
- valutazione del ruolo dei fattori IRF-8 e iRF-1 nell'attività funzionale di popolazioni del sistema immune quali DC e linfociti T regolatori in modelli oncologici (IRF-8/IRF-1-2KO);
- valutazione dell'efficacia antitumorale di terapie combinate di IFN e farmaci epigenetici in modelli di CRC e melanoma (Balb-c57/Bl);
- valutazione del ruolo dell'IL-33 nel melanoma (C57/Bl-ST2KO).

Nel complesso, il lavoro svolto attesta la competenza raggiunta nella gestione di colonie di topi di qualsiasi genere e costituisce la garanzia per l'acquisizione di nuovi modelli murini per lo sviluppo di attività di ricerca di interesse dell'ISS e/o in collaborazione con gruppi di ricerca esterni.

Resoconto attività 2015

Nel corso del 2015, lo stabulario/laboratorio speciale EOMM ha svolto attività di mantenimento ed espansione delle seguenti colonie di topi in esso stabulate: a) topi KO (IFNAR1 KO; IRF-8 KO, IRF-1 KO, IRF-8-IRF-1 2KO); b) topi immunocompetenti (BALB/c,

Rapporti ISTISAN 16/17

129/Sv, C57BL/6, DBA/2, CD1); c) topi speciali (rHER-2.BALB-neuT, 129-rHER-2.neuT IFNAR1 KO); d) topi con immunodeficit severo (SCID, nude e NOD-SCID):

- sulla base di evidenze sperimentali che l'espressione dell'oncomiR miR-21, aumenta in presenza di EBV in linee di MM rispetto alla linea parentale EBV negativa, è stato analizzato nel modello SCID il potenziale tumorigenico di cellule MM infettate con EBV rispetto alle parentali e il loro controllo con trattamenti anti-miR-21;
- sviluppo di una strategia vaccinale basata sull'utilizzo di IFN-DC in Linfomi Mantellari (LM) e Follicolari (FL). Gli studi sono stati condotti in collaborazione con *Cancer Bio-Immunotherapy National Cancer Institute* di Aviano, per la caratterizzazione della risposta immune cellulare umana verso antigeni LM, nel modello Hu-PBL-SCID. Sono stati inoltre condotti esperimenti con topi SCID ricostituiti con IFN-DC/Lisati di linea cellulare di LM trattati con RA (9-cis-retinoic acid) +IFN-alpha o lisati della stessa linea non trattati. L'analisi dei dati *ex vivo* hanno evidenziato l'induzione di linfociti produttori Granzyme B e perforina verso il tumore;
- analisi del *crossstalk* tra cellule tumorali e immuni nel microambiente tumorale nel modello murino di melanoma B16 trapiantato in topi IRF-8 KO. Questo studio ha dimostrato che IRF-8, considerato un *tumor suppressor gene* e allo stesso tempo un fattore chiave che regola componenti specifiche della risposta immune, svolge un ruolo cruciale nel determinare la risposta antitumorale controllando sia segnali intracellulari della cellula tumorale sia il *network* delle componenti innate e adattative della risposta immune verso il tumore (Modello IRF-8 KO);
- analisi del ruolo dell'IFN di tipo I (IFN-I) nello sviluppo spontaneo di carcinoma mammario in topi 129 transgenici per l'oncogene HER-2/Neu (Modello 129-NeuT/IFNAR-I KO);
- analisi del ruolo di IL-33 nel melanoma. Gli studi preliminari condotti hanno dimostrato che l'IL-33 svolge un'attività anti-tumorale contro il melanoma, determinando sia un rallentamento della crescita di melanomi primari trapiantati sia una diminuzione delle metastasi indotte sperimentalmente (Modello C57/B1);
- analisi del ruolo di IRF-8 nella crescita di carcinoma del colon, in modelli murini trapiantati con linee di carcinoma del colon CMT-93 e MC38;
- studi sul ruolo combinato di IRF-1/IRF-8 nella generazione della risposta antitumorale nel melanoma e nel CRC (Modello IRF-8-IRF-1 2KO);
- studio sull'efficacia terapeutica della terapia antitumorale combinata di farmaci epigenetici e iFN-I in modelli di carcinoma del colon e melanoma trapiantati in modelli singenici e *xenografts* (C57BL/6, Balb/c, SCID);
- studio di peptidi antagonisti del *pathway* di CXCR4 come terapie contro le metastasi al polmone.

Attività programmata 2016

Per il 2016 è prevista la prosecuzione e l'implementazione degli studi in corso descritti nel Resoconto attività 2015; in particolare verranno svolti i seguenti progetti:

- valutazione del *cross-talk* tra cellule tumorali-immuni nel microambiente tumorale in topi IRF-8 KO trapiantati con cellule B16.F10 e CMT-93. Proseguimento della valutazione dell'efficacia di terapie combinate, quali Azacitidina, inibitori delle deacetilasi istoniche e iFN-I. Verranno sviluppati nuovi modelli murini, quali topi IRF8KO-B16-CXCR4, IRF-8/IRF-1-2KO-B16 e IRF-8/IRF-1-2KO-B16-CXCR4, che consentiranno un ulteriore livello di analisi del ruolo di IRF-8 e IRF-1 nel processo di carcinogenesi;

Rapporti ISTISAN 16/17

- allestimento di modelli oncologici *xenografts*, incluso melanoma e carcinoma del colon, con topi NSG, per la valutazione degli effetti terapeutici di terapie antineoplastiche, avvalendosi del Policlinico Gemelli di Roma, che metterà a disposizione campioni di pazienti;
- uso del modello Hu-PBL-SCID per valutare l'efficacia di vaccini terapeutici basati sull'uso delle IFN-DC caricate con antigeni tumorali, corpi apoptotici e lisati cellulari, contro diverse tipologie di neoplasie, tra cui LM, FL, carcinoma della cervice uterina, melanoma e mesotelioma;
- studio dell'attività antitumorale di IL-33 nel melanoma murino B16.F10. Verranno a questo scopo effettuati esperimenti anche nel modello ST-2 KO (deficiente per il recettore specifico per IL-33) al fine di valutare il ruolo di IL-33 endogena nella risposta anti-tumorale nel melanoma. Inoltre, verrà utilizzato un modello murino di insorgenza spontanea di melanoma (topi MT/ret-tg) che verrà incrociato con i topi ST2 KO, al fine di ottenere un ceppo ST-2/MT/ret-tg da poter utilizzare per studi sul ruolo di IL-33 in modelli di melanoma simili a quello umano (Progetto AIRC 14297; PI: Schiavoni);
- studio del ruolo dell'IFN-I nell'immunosorveglianza tumorale in topi 129-NeuT/IFNAR-I KO;
- sviluppo di nuovi modelli murini, inclusi topi IRF8KO/ApcMin/±DSS e IRF8KO/MT/ret-tg per lo studio della risposta immune antitumorale nel CRC e nel melanoma, in collaborazione con il German Cancer Research Center;
- studio degli effetti di modulatori dell'autofagia nel contrastare il rischio cardiovascolare e la cachessia associati alla chemioterapia nel trattamento del cancro con particolare interesse alla risposta antitumorale legata al gender.

Lo stabulario/laboratorio speciale EOMM ha un forte interesse a condividere protocolli ed esperienze tecnico-scientifiche con la rete nazionale mediante divulgazione e confronto con le persone coinvolte in questa area di ricerca per lo sviluppo di progetti scientifici innovativi. È atteso che l'attività condotta porti alla generazione di modelli murini di dimostrata rilevanza nella ricerca biomedica che permetterà la nascita di nuove reti e collaborazioni per lo svolgimento di progetti di ricerca strategici in campo biomedico.

Sviluppo di software pilota finalizzato a creare un unico sistema informativo nazionale nell'ambito del progetto Centri di risorse biologiche/biobanche (CRB-net)

L'ISS gestisce direttamente un'infrastruttura IT avanzata basata su virtualizzazione delle risorse, dispositivi di sicurezza e unità di storage professionali. Il centro stella della rete ISS è composto da un sistema ridondato in due siti, la rete è segmentata in circa 85 VLAN per accrescerne l'affidabilità e l'efficienza; la sicurezza è garantita da due livelli di *cluster firewalling* per il controllo delle connessioni e da un *Intrusion Prevention System* (IPS) nonché da un sistema di protezione antivirus gestito centralmente. Sono presenti tre livelli di backup, sia su disco che su nastro, localizzati in aree geografiche distanti (recuperabili mediante un processo di *disaster recovery*); la frequenza di backup è giornaliera. L'infrastruttura è sviluppata nel rispetto di un modello di sicurezza in accordo con le prescrizioni normative e nel rispetto dei requisiti minimi per la garanzia della sicurezza e per il trattamento dei dati relativi alla privacy.

È in corso la valutazione sull'opportunità di aggiornare la piattaforma ATIM-CTRNET, con il fine di mantenere livelli di sicurezza elevati.

Rapporti ISTISAN 16/17

Alla luce dell'evoluzione tecnologica, nell'ambito della convenzione in oggetto, si è proceduto alla realizzazione di un'infrastruttura virtualizzata per l'accesso alle risorse di calcolo e di storage, messa in produzione all'interno dell'infrastruttura IT ISS. Questa soluzione consente l'uso ottimale delle risorse favorendo un incremento dei livelli di affidabilità, prestazionali e di disponibilità dei sistemi. I dati sono conservati presso l'infrastruttura IT ISS e tenuti secondo le politiche di sicurezza precedentemente descritte. Il backup, per ragioni di *disaster recovery*, viene periodicamente delocalizzato in aree geografiche esterne all'infrastruttura IT ISS, impiegando un *layer* crittografico che ha l'obiettivo di proteggere la riservatezza delle informazioni rendendole inintelligibili a terzi.

L'accesso ai dati avviene tramite una adeguata procedura di autenticazione e autorizzazione; le trasmissioni di dati sensibili avvengono sempre su canale sicuro (https).

L'infrastruttura dedicata al progetto si sta evolvendo da un'architettura *client-server* ad una orientata ai servizi; attualmente è disponibile una piattaforma web modulare per l'erogazione di servizi per i quali è stata manifestata necessità da parte dei partecipanti.

Le procedure definite prevedono un primo trattamento dei dati presso le singole infrastrutture informatiche degli attori coinvolti, secondo i propri modelli di sicurezza, con la periodica trasmissione dei dati strutturati sulla base di un minimum data set concordato con il SI-ISS. Il trasferimento avviene attraverso una piattaforma sicura già utilizzata con successo nelle varie fasi del progetto.

Resoconto attività 2015

È stato messo a disposizione un modulo software per consentire alle singole biobanche di mantenere il controllo sui dati relativi alle strutture, ai servizi e alle collezioni che gestiscono, garantendo la possibilità di un costante aggiornamento in tempo reale. La globalità delle informazioni raccolte consente di condurre un'analisi centralizzata mantenendo una visione d'insieme dei dati che può essere utilizzata a scopo informativo, per migliorare i processi o con finalità di ricerca.

Da una prima analisi è risultata particolarmente critica e meritevole di attenzione la procedura di standardizzazione delle classificazioni impiegate. Questo processo risente in particolar modo della non staticità dell'organizzazione dei processi interni alle singole biobanche, spesso legati alle trasformazioni delle strutture ospitanti. La scelta degli strumenti di classificazione è fortemente correlata all'infrastruttura informatica e ai flussi informativi in essere presso le singole strutture (es. sistema per la gestione delle cartelle cliniche).

Il singolo punto di accesso per la trasmissione delle informazioni è costituito da una piattaforma web appositamente realizzata. La struttura prevede diverse sezioni, tra cui:

- Sezione descrittiva.
- Sezione eventi.
- Sezione bibliografia.

I principali moduli che caratterizzano la piattaforma web sono stati sviluppati con la finalità di garantire il conseguimento degli obiettivi previsti:

- Modulo di aggiornamento dati biobanca e collezioni.
- Caricamento dati.
- Corsi FAD: formazione a distanza.
- Questionari.
- Cloud Storage.
- Ricerca campioni (validazione e aggiornamento dei dati).
- Ricerca Biobanche, Collezioni e Servizi (in fase di test).
- Richiesta campioni (in fase di test).

Rapporti ISTISAN 16/17

- Sistema di tracciabilità dei campioni (in fase di sviluppo).
- *Lims* per la gestione della biobanca/collezioni in modalità cloud (in fase di studio).
- Gestione SOP documentale (in fase di studio).

Attività programmata 2016

Nell'ultimo periodo, l'analisi dei dati forniti dalle biobanche, conferma la tendenza di non limitare l'attività allo scambio di campioni ma di trasferire i risultati delle analisi effettuate sugli stessi finalizzati all'attività di ricerca alle quali collaborano.

L'incremento della mole dei dati prodotti porta alla necessità di potenziare gli strumenti di supporto alle attività di analisi prevedendo, di conseguenza, l'introduzione di strumenti idonei, ad esempio per il trattamento di big data. Al fine di dare una risposta a questa esigenza è in fase avanzata di realizzazione un'infrastruttura di ricerca, che verrà messa a disposizione dei partecipanti al network, da utilizzare per la sperimentazione genomica mediante l'impiego della piattaforma *web open source Galaxy*, largamente diffusa nell'ambito della ricerca medica con particolare riferimento all'analisi di una grande mole di dati.

Trial clinici di Fase II-III per la terapia dei tumori con l'inibitore della proteasi di HIV Indinavir

Il progetto implementa una piattaforma preclinica e clinica volta a valutare la sicurezza e l'efficacia di farmaci anti-retrovirali appartenenti alla classe degli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI), nella terapia del sarcoma di Kaposi (KS) e della neoplasia intraepiteliale della cervice uterina (CIN).

La terapia dei tumori basata sull'impiego dei chemioterapici è caratterizzata da elevata tossicità, farmaco-resistenza e, spesso, fallimento nell'eradicazione o nel controllo della progressione neoplastica. È quindi necessario sviluppare e validare nuove strategie terapeutiche di accresciuta efficacia, volte a colpire bersagli mirati, e caratterizzate da un maggiore indice terapeutico. A questo scopo, abbiamo focalizzato la nostra attenzione sulla capacità delle nuove terapie anti-retrovirali combinate (HAART) contenenti HIV-PI di ridurre l'incidenza, indurre la regressione e/o aumentare il tempo alla progressione dei tumori associati ad AIDS, in particolare il KS e il CIN. In tale contesto è importante anche notare che con l'avvento dell'HAART è stata registrata nelle donne sieropositive una significativa riduzione della recidiva post-chirurgica di CIN. Questi effetti della terapia HAART non sono interamente spiegabili con la ricostituzione immunologica promossa con il trattamento anti-retrovirale ed è oggi ampiamente documentato che l'HAART esercita effetti anti-tumorali indipendenti dalla soppressione della replicazione di HIV.

Gli studi effettuati presso il CNAIDS indicano che gli HIV-PI esercitano azioni anti-angiogeniche e anti-tumorali grazie alla loro capacità di inibire l'invasione delle cellule endoteliali e tumorali. Queste azioni sono mediate da un blocco dell'attivazione proteolitica di MMP-2, una metalloproteasi della matrice che svolge un ruolo chiave nell'angiogenesi, nell'invasione tumorale e nella metastatizzazione. Grazie a questi effetti, gli HIV-PI sono in grado di bloccare la crescita di tumori solidi, leucemie, e linfomi umani di varia origine e istotipo in modelli murini.

Sulla base di questi dati abbiamo condotto, in collaborazione con Merck Italia, uno studio clinico multicentrico per valutare l'attività dell'*Indinavir*, uno degli HIV-PI più utilizzati, in soggetti non infettati da HIV affetti da KS classico (CKS). L'analisi *ad interim* dei dati indica

Rapporti ISTISAN 16/17

che il trattamento con Indinavir è ben tollerato in questi soggetti e induce un'elevata frequenza di risposta. La risposta clinica richiede che i livelli plasmatici del farmaco siano superiori ad un certo valore soglia perché si abbia l'effetto terapeutico (soglia terapeutica) ed è associata ad una significativa diminuzione del numero di cellule endoteliali circolanti (un marcatore validato dell'angiogenesi tumorale) e alla stabilizzazione dei livelli plasmatici di MMP-2 e di fattori angiogenici, quali bFGF. In accordo alle azioni anti-angiogeniche e anti-invasive del farmaco, la terapia induce la stabilizzazione dei tumori avanzati e la regressione delle lesioni iniziali. Tuttavia, l'efficacia del farmaco è assai inferiore nei soggetti con masse tumorali confluenti e complicate da edema. È perciò stata avviata una sperimentazione monocentrica di Fase II per il trattamento del CKS avanzato con *Indinavir* in associazione a chemioterapia *debulking*, in collaborazione con l'Unità di Dermatologia dell'Ospedale maggiore di Milano. Lo studio si propone di determinare il numero e la tipologia delle risposte ottenute al termine della terapia, la tossicità e il profilo farmacocinetico dei farmaci in studio, la modulazione dei più importanti marcatori biologici di risposta alla terapia e i marcatori biologici predittivi della risposta. Lo studio ha ricevuto un finanziamento AIFA nell'ambito della ricerca indipendente sui farmaci.

Nonostante l'introduzione dei test di prevenzione di massa, la progressione delle lesioni displastiche della cervice uterina in carcinoma invasivo rappresenta ancora un'importante causa di malattia e morte fra le donne. Il rischio di progressione di queste lesioni displastiche in carcinoma della cervice uterina (CC) è, inoltre, fortemente aumentato dall'infezione persistente della mucosa genitale da parte di papillomavirus umani (HPV) ad alto rischio oncogeno. Sulla base di questi risultati sono in corso studi *in vitro*, preclinici e clinici volti a valutare l'efficacia degli HIV-PI nella progressione e recidiva del CIN, propedeutici per l'organizzazione di una nuova sperimentazione proof-of-concept di Fase II in Italia in donne HIV-negative ad alto rischio di progressione o recidiva di CIN, in collaborazione con l'ospedale S. Orsola di Bologna e gli Spedali Civili di Brescia. I risultati di questi studi preclinici ed epidemiologici, finanziati dal Ministero della Salute nell'ambito del Programma Straordinario di Ricerca Oncologica, indicano che il CIN rappresenta un ottimo modello per valutare l'attività antitumorale degli HIV-PI in uno studio di tipo *proof-of-concept*. Poiché gli HIV-PI appartengono ad una classe di farmaci che ha come bersaglio processi che contribuiscono alla progressione tumorale, potrebbero rappresentare una nuova opzione terapeutica di tipo "patogenetico" per i tumori che insorgono sia in pazienti con infezione da HIV che sieronegativi.

Resoconto attività 2015

Il progetto è volto ad implementare una piattaforma preclinica e clinica per valutare la sicurezza e l'efficacia degli HIV-PI nella terapia di tumori quali il CKS e il CIN. Per quanto riguarda il CKS, è in fase di completamento uno studio clinico di Fase II volto a valutare il trattamento del CKS avanzato con Indinavir in associazione a chemioterapia convenzionale (vinblastina +/- bleomicina). Nel corso del 2015 è stata completata la fase di monitoraggio post-terapia dei pazienti arruolati ed è stata avviata la valutazione dei risultati dello studio per la preparazione del report finale da inviare alle autorità competenti. Per quanto riguarda il programma CIN, i risultati ottenuti confermano che gli HIV-PI hanno una potente azione anti-tumorale e anti-angiogenica anche in modelli sperimentali *in vitro* e *in vivo* di CIN, suggerendo che questa classe di farmaci potrebbe rappresentare una nuova opzione terapeutica per donne affette da displasia della cervice uterina ad alto rischio di progressione tumorale sia infettate da HIV che sieronegative. In particolare, nostri risultati recenti indicano che *in vitro* gli HIV-PI rallentano la crescita di colture primarie di cellule ottenute da lesioni CIN e ne bloccano l'invasione attraverso l'inibizione dell'attività e dell'espressione delle MMP indotte in cellule CIN dall'*epidermal growth factor* (EGF), in assenza di citotossicità e senza compromissione

Rapporti ISTISAN 16/17

della funzione del proteosoma cellulare (Barillari, 2012 e dati non pubblicati). Sono inoltre proseguiti gli studi per identificare i meccanismi molecolari alla base dell'effetto inibitorio esercitato dagli HIV-PI sull'espressione e sull'attività delle MMP in modelli *in vitro* di CIN e CC. Infine, in collaborazione con l'Università di Torino, è in corso la valutazione di questi risultati in un modello di topo transgenico (topi K14-HPV16/E2) che ben ricapitola la progressione del CIN in carcinoma invasivo. I risultati preliminari, ottenuti con questo modello nell'ambito del progetto finanziato dal Programma Straordinario di Ricerca Oncologica, indicano che gli HIV-PI sono in grado di prevenire lo sviluppo, crescita e progressione di lesioni CIN.

Attività programmata 2016

Nel corso del 2016 è prevista la chiusura studio per la terapia del CKS avanzato con Indinavir in associazione a chemioterapia: in particolare verrà valutata la risposta clinica al trattamento e i fattori prognostici di risposta alla terapia o di progressione, e verrà inviato alle autorità competenti il report finale dello studio. Inoltre, in attesa di reperire i fondi necessari per la conduzione di uno studio di tipo proof-of-concept per valutare l'attività antitumorale degli HIV-PI in donne affette da CIN, si proseguirà con la preparazione della documentazione necessaria all'approvazione da parte delle autorità regolatorie competenti. In particolare, sulla base degli studi epidemiologici di background effettuati nel territorio dove verrà effettuata la sperimentazione, sono stati definiti il disegno dello studio, la dimensione campionaria, gli obiettivi primari e secondari, e gli endpoint biologici dello studio. Lo studio si configura come uno studio di Fase II multicentrico, randomizzato, in aperto, che sarà diretto a valutare l'efficacia degli HIV-PI Indinavir o saquinavir con boosting di ritonavir nel promuovere la regressione delle lesioni CIN1 in donne HIV-negative ad alto rischio di progressione (positive per HPV ad alto rischio e con aumentata espressione di p16INK4a). Continueranno inoltre studi *in vitro* per identificare i meccanismi molecolari alla base dell'effetto inibitorio esercitato dagli HIV-PI sull'espressione e sull'attività delle MMP in modelli *in vitro* di CIN e CC. Proseguiranno infine gli studi *in vivo* nel modello transgenico di CIN (topi K14-HPV16/E2) per meglio definire l'attività e i meccanismi d'azione degli HIV-PI, e individuare marcatori di progressione della malattia e di risposta alla terapia.

Un approccio integrato di sanità pubblica per la gestione del problema delle demenze

Dal 2000 presso il CNESPS è attivo un gruppo di lavoro che si occupa del tema delle demenze con un approccio integrato di sanità pubblica per la gestione di tale problema.

Nel 2000 il gruppo di lavoro si è costituito sul progetto CRONOS attivato dal Ministero della Sanità in collaborazione con l'ISS nel momento in cui tre farmaci, donepezil e rivastigmina, galantamina, venivano concessi a carico dell'SSN per il trattamento della malattia di Alzheimer nella forma lieve e moderata. Il processo registrativo e di rimborso dei farmaci è stato, quindi, integrato con uno studio osservazionale multicentrico per il monitoraggio dei piani di trattamento farmacologico, il progetto CRONOS, e ha avuto come obiettivo di migliorare la conoscenza delle caratteristiche della popolazione effettivamente trattata, valutare la appropriatezza del trattamento, migliorare la definizione dei profili di tollerabilità e riprodurre/valutare i risultati ottenuti negli RCT relativamente ai gruppi di trattati. Il progetto CRONOS è stato poi inserito in una serie di altre attività, relative alla malattia di Alzheimer;

Rapporti ISTISAN 16/17

particolarmente rilevante è l'attività di informazione/comunicazione, che accompagna tutto lo svolgimento del progetto CRONOS, rivolta ai medici, ai pazienti e ai loro familiari, ai media e ai cittadini. Nell'ambito di questa attività che si è sviluppata a partire dal CRONOS, il gruppo di lavoro dell'ISS ha fornito, e continua a fornire, la consulenza tecnica necessaria per la realizzazione degli strumenti di comunicazione previsti (sondaggi conoscitivi, newsletter, sito Internet).

Nei successivi 15 anni sono state condotte una serie di attività, anche finanziate dal CCM - Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie del Ministero della Salute, che hanno incluso attività di ricerca, di formazione degli operatori sanitari e di disseminazione delle conoscenze nella comunità scientifica e nella popolazione generale, e la rilevazione dei servizi dedicati alle demenze in Italia. Queste attività si sono concretizzate a fine 2014 con la costruzione di un sito specifico denominato "Osservatorio Demenze" sul portale dell'ISS dedicato al tema delle demenze (www.iss.it/demenze). Attraverso il sito è stata resa disponibile per la prima volta in Italia la mappa online dei Servizi sanitari e socio sanitari per le demenze attraverso la quale si possono consultare online, con una ricerca per tipologia di servizio, per Regione e per Provincia, gli elenchi e le informazioni utili per identificare oltre 2000 servizi pubblici e/o convenzionati con l'SSN per le demenze che includono i Centri per i Disturbi Cognitivi e Demenze (CDCD), Centri Diurni e Strutture residenziali che accolgono persone con demenza. La mappa online dei Servizi per le demenze è il frutto di una survey di servizi dedicati che il gruppo di lavoro sulle demenze ha realizzato nell'ambito di un progetto finanziato dal CCM 2013, che è stata condotta, con il coinvolgimento dei referenti regionali per le demenze, attraverso una scheda di raccolta dati, appositamente realizzata per ciascuna tipologia di servizio, indirizzata ai referenti dei servizi per le demenze e gestita con una piattaforma online dedicata sia alla raccolta delle informazioni che alla gestione della mappa online dei servizi censiti. È attualmente in corso l'implementazione della "Mappa dinamica dei servizi sanitari e socio-sanitari dedicati alle demenze", del sito "Osservatorio demenze" e l'individuazione ed elaborazione di indicatori di struttura, processo ed esito dei servizi dedicati alle demenze.

Il gruppo di lavoro ha, inoltre, partecipato alle stesure del Piano Nazionale Demenze (PND) promosso dal Ministero della Salute con il coinvolgimento dell'ISS, delle Regioni e delle Associazioni dei familiari; e partecipa all'attività di monitoraggio e di implementazione nelle Regioni italiane del PND che prevede, fra altre azioni, anche la pubblicazione online sul sito "Osservatorio Demenze", in una sezione apposita dedicata alla normativa, dei documenti regionali finalizzati al recepimento e implementazione del PND.

A livello europeo, il gruppo di lavoro sulle demenze del CNESPS ha partecipato alla prima Joint Action sul tema delle demenze (JA ALCOVE www.alcove-project.eu) che si è svolta tra il 2011 e il 2013 con un co-finanziamento della Commissione Europea e del CCM, coordinando il Work Package (WP) su l'epidemiologia e sta partecipando alla seconda *EU Joint Action on Dementia 2015-2018* coordinando il WP sulla gestione delle crisi e partecipando al WP sulla diagnosi. Le finalità generali di queste due JA sono di definire le policy europee per governare al meglio un fenomeno di così rilevante impatto socio-sanitario.

Dal 2000 ad oggi è stata svolta attività di formazione e di informazione sul tema delle demenze. Nello specifico sono state organizzate 11 edizioni di uno specifico Corso ECM dedicato alle demenze per gli operatori di sanità pubblica dei servizi e nove edizioni un Convegno nazionale sul tema delle demenze. Il gruppo partecipa inoltre ad eventi, di formazione e di convegni, di rilievo nazionale e regionale e ha sviluppato notevoli contatti con esperti e operatori del settore.

Il gruppo che in ISS si occupa di demenze da settembre 2015 confluisce nel gruppo di lavoro sulle patologie cronico degenerative complesse, svolgendo per il CNESPS attività di supporto

Rapporti ISTISAN 16/17

ad azioni di governance e networking in questo settore, con particolare attenzione alle prevenzione primaria, secondaria e terziaria.

Resoconto attività 2015

- Progetto CCM 2013 (azione centrale): nel corso del 2015 sono state portate avanti e concluse le attività relative al progetto “Survey dei servizi socio-sanitari dedicati alle demenze e costruzione di un portale specifico denominato “Osservatorio sulle demenze”, finanziato come Azione centrale dal CCM 2013. Le attività svolte riguardano:
 - survey dei Servizi per le Demenze: identificati oltre 2000 servizi per le demenze in tutta Italia (CDCD – ex UVA, Centri Diurni, Strutture residenziali), censiti con schede standard con indicatori di struttura, processo ed esito, appositamente elaborate, realizzate in formato elettronico e gestite mediante una piattaforma online per l’invio, la raccolta dei dati, e l’esportazione dei dati raccolti per le analisi statistiche. L’attività ha visto coinvolti 80 referenti regionali.
 - Mappa online dei servizi per le demenze: per la prima volta realizzata una mappa dinamica, disponibile online sul sito Osservatorio Demenze, per consultare, con una ricerca per Regione e Province, indirizzi e informazioni per l’accesso a circa 2521 servizi per le demenze censiti nell’ambito della survey. Il dominio www.demenze.it, acquisito nell’ambito del progetto, è stato organizzato con un front office per la consultazione della mappa dinamica (linkata con il portale “Osservatorio Demenze” e con il sito del Ministero della Salute); un back-office con accesso riservato, per la gestione del data base dei servizi e delle relative schede.
 - Sito Osservatorio Demenze: pubblicato online il 13 novembre 2015 il sito Osservatorio Demenze come sito tematico dedicato al tema delle demenze, nell’ambito del portale dell’ISS (www.iss.it/demenze). Il sito è rivolto a operatori socio-sanitari, persone con demenza, familiari, Istituzioni e stakeholder, cittadini ed ha una sezione in italiano e una sezione in inglese.
 - Corso ECM: organizzato e condotto l’XI Corso Epidemiologia Clinica delle Demenze, presso l’ISS dal 12 al 16 ottobre 2015. Assegnati 42 crediti ECM per tutte le professioni. Il corso ha un’alta rilevanza per l’SSN in quanto si colloca in quell’area di valutazione dei percorsi diagnostici e terapeutici comunemente adottati nella pratica clinica delle demenze.
 - Convegno Nazionale sulle demenze: il 13 novembre 2015 si è tenuta in ISS la 9 edizione del Convegno nazionale “Il contributo dei centri per i disturbi cognitivi e le demenze nella gestione integrata dei pazienti”. Obiettivo del convegno, organizzato annualmente, è fornire un quadro nazionale sulle attività di ricerca e di assistenza socio-sanitaria effettuate presso le strutture deputate nell’ambito del Servizio Sanitario Nazionale per le persone con demenza e i loro familiari. Il Convegno ha visto la partecipazione di operatori del settore provenienti da tutta Italia.
- Piano Nazionale Demenze: il gruppo di lavoro, con due membri indicati come esperti per l’ISS, ha partecipato ai lavori promossi dal Ministero della Salute per l’elaborazione, monitoraggio e implementazione nelle regioni italiane del Piano Nazionale Demenze (PND).
- Partecipazione alla JA Demenza: il gruppo è stato impegnato nella definizione, per il 2015, della partecipazione alla nuova *Joint Action* europea sulla demenza dove l’ISS avrà il co-coordinamento del WP5 sulla gestione delle crisi e parteciperà al WP4 sulla diagnosi.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Partecipazione a convegni, corsi, e pubblicazioni: il gruppo ha Partecipato a numerosi convegni e corsi di rilievo nazionale e locale; l'attività scientifica svolta nel settore delle demenze è stata inoltre documentata attraverso pubblicazioni scientifiche, report tecnici e divulgativi.

Attività programmata 2016

- Progetto CCM 2015 (azione centrale): per il 2016 saranno portate avanti le attività relative al progetto “Un approccio integrato di sanità pubblica per la gestione del problema delle demenze”, finanziato come Azione centrale dal CCM 2015. Le attività riguarderanno:
 - Elaborazione di indicatori di struttura, processo ed esito per i Servizi Demenze: al fine di individuare ed elaborare indicatori di struttura, processo ed esito dei servizi dedicati, proseguirà l'attività sulla survey dei servizi dedicati, l'implementazione della “Mappa dinamica dei servizi sanitari e socio-sanitari dedicati alle demenze” e l'elaborazione dei dati raccolti.
 - Sito Demenze: sarà implementato e aggiornato il sito “Osservatorio demenze” (www.iss.it/demenze).
 - Corso ECM sulle demenze: sarà organizzato la 12 edizione Corso epidemiologia clinica delle demenze. Sarà richiesto l'accreditamento ECM.
 - Convegno nazionale sulle demenze: sarà organizzata la 10 edizione del Convegno nazionale “Il contributo dei centri per i disturbi cognitivi e le demenze nella gestione integrata dei pazienti”.
 - Progetto europeo *Joint Action* Demenza: si prevede di dare supporto alla partecipazione alla nuova JA europea sulla demenza.
 - Piano Nazionale Demenze: si prevede proseguire l'attività di partecipazione e di supporto al Piano Nazionale Demenze, per il suo monitoraggio e implementazione sia a livello regionale, nonché a livello nazionale e internazionale.
- Progetto europeo *Joint Action* Demenza (Progetto co-finanziato da Commissione Europea e Ministero della Salute): per il 2016 si prevede l'avvio alla partecipazione alla Joint Action JA sulla Demenza, dove l'ISS avrà il co-coordinamento del WP5 sulla gestione delle crisi e parteciperà al WP4 sulla diagnosi: 13 Paesi europei coinvolti.
- Piano Nazionale Demenze: si prevede di proseguire la partecipazione, con due membri indicati come “esperti” per l'ISS, ai lavori promossi dal Ministero della Salute per il monitoraggio e implementazione nelle regioni italiane del Piano Nazionale Demenze.
- Partecipazione a convegni, corsi, e pubblicazioni: il gruppo intende partecipare a convegni e corsi di interesse internazionale, nazionale e locale; l'attività scientifica svolta nel settore delle demenze sarà inoltre documentata attraverso pubblicazioni scientifiche, report tecnici e divulgativi.

Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiocirurgia

Il progetto BPAC (Studio degli esiti a breve termine di interventi di *By-Pass* Aorto-Coronarico nelle Cardiocirurgie Italiane) è uno studio prospettico nazionale sugli esiti a breve termine degli interventi di BPAC nelle cardiocirurgie Italiane che include la valutazione del rischio pre-operatorio individuale, ed un sistema di raccolta dati costruito *ad hoc* ai fini di questo

Rapporti ISTISAN 16/17

studio. Gli obiettivi specifici sono: 1) descrivere la mortalità osservata e attesa a 30 giorni dall'intervento di BPAC, per singola struttura cardiocirurgica, aggiustando in base al rischio individuale dei pazienti; 2) confrontare diversi modelli di *risk-adjustment*.

Il progetto BPAC dall'anno 2005 ha proseguito ufficialmente la sua attività nel programma "Mattoni" dell'SSN, voluto dal Ministero della Salute per la realizzazione del Nuovo SIS, con una prima stesura del protocollo come studio sperimentale di valutazione di esito e la ridefinizione delle variabili della scheda di raccolta dati.

Nel progetto "Mattone-Outcome", coordinato dall'ISS, la valutazione degli esiti ha assunto caratteristiche sistematiche, basandosi principalmente su informazioni disponibili nei sistemi informativi sanitari correnti. La valutazione degli esiti di interventi di BPAC, con la sua importante fase di sperimentazione, è stata quindi la prima applicazione sistematica del progetto Mattoni-Outcome ed è servita a lanciare una nuova attività per la valutazione di esiti in cardiocirurgia (Progetto Mattone – Outcome BYPASS).

Nel corso del 2008, è stato aggiornato il sito web <http://www.iss.it/Site/Outcome/BPAC2/> costruito sia per la raccolta dati del progetto BYPASS che per la pubblicazione di documentazioni e nuove analisi riguardanti gli studi di valutazione degli esiti attualmente in corso. La raccolta dati del progetto "Mattoni-Outcome-BYPASS", iniziata ufficialmente il 1° gennaio 2007, è proseguita fino al 31 dicembre 2008. Hanno partecipato a questa raccolta attiva 26 centri cardiocirurgici per un totale di oltre 9000 interventi di BPAC isolato registrati.

Sono state raccolte e centralizzate le SDO delle 5 regioni che partecipano al gruppo di lavoro del Progetto Mattoni, realizzate le procedure di *record linkage* tra SDO e dati clinici del progetto BYPASS - Studio degli esiti a breve termine di interventi di *By-Pass* Aorto-Coronarico nelle cardiocirurgie Italiane. Sono state realizzate le attività di monitoraggio clinico sui centri partecipanti per il controllo di qualità dei dati trasmessi. I risultati finali dello studio sono stati pubblicati sul Giornale Italiano di Cardiologia. La valutazione osservazionale degli esiti dei trattamenti sanitari comprende, tra le varie attività di valutazione e confronto, anche la valutazione di efficacia di tecnologie sanitarie introdotte nell'SSN in assenza di valide prove scientifiche sperimentali di efficacia (vedi art.1 comma 8 DL.vo 229/1999). In quest'ambito e sempre relativamente a interventi in cardiocirurgia l'attenzione si è focalizzata verso un argomento estremamente attuale e dibattuto quale la valutazione di appropriatezza, efficienza ed efficacia delle procedure chirurgiche di sostituzione valvolare aortica (AVR) rispetto all'impianto percutaneo o transapicale di una bioprotesi valvolare (TAVI) nel trattamento della Stenosi Aortica Severa sintomatica (studio OBSERVANT). È stato recentemente approvato l'aggiornamento dello studio, con una nuova raccolta dati relativa alle protesi TAVI di nuova generazione (OBSERVANT-II). L'attività di valutazione osservazionale degli esiti si è ulteriormente espansa ad altri trattamenti con l'avvio di uno studio di valutazione comparativa di efficacia tra chiusura endovascolare o chirurgica del forame ovale pervio (*Patent Foramen Ovale*, PFO) vs terapia medica antiaggregante in pazienti con diagnosi stroke criptogenetica. È in programma anche la realizzazione di uno studio sul trattamento di chiusura percutanea dell'Auricola sinistra nella prevenzione del rischio cardioembolico in pazienti con fibrillazione atriale.

Resoconto attività 2015

- Studio OBSERVANT: è stato aggiornato il FU dei pazienti a 3 anni dalla procedura cardiaca (TAVI o AVR). Sono stati pubblicati 2 lavori scientifici sull'argomento; 2 lavori sono stati accettati per la pubblicazione e 4 sono attualmente in corso ulteriori lavori considerando tematiche specifiche e FU a lungo termine.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Sono state completate e relazionate tutte le attività previste dalla ricerca finalizzata *TAVI versus traditional approaches in treatment of severe and symptomatic aortic stenosis patients*.
- Sono state implementate alcune analisi relative allo studio PRIORITY per la predizione a lungo termine (10 anni) di eventi avversi in una popolazione di pazienti sottoposti a intervento di BPAC isolato. Il primo lavoro prodotto è stato pubblicato insieme ad una lettera all'editore e ulteriori 2 lavori sono in fase di completamento.
- È stato ufficialmente avviato lo studio OPTION (studio sul trattamento del Forame Ovale Pervio) a cui hanno preliminarmente aderito 60 neurocardiologie Italiane. Al momento 5 hanno iniziato anche la raccolta dati avendo espletato tutte le pratiche iniziali e ricevuta l'approvazione del comitato etico.
- È stato deciso l'avvio della Fase II dello studio OBSERVANT per la registrazione delle protesi TAVI di nuova generazione. Il nuovo studio è stato presentato al congresso della Società di Cardiologia Invasiva. È stato costituito il Gruppo di lavoro e ottenuto l'endorsement dalle società Scientifiche e istituzioni coinvolte.
- Sono state avviate le prime consultazioni con rappresentanti della società scientifica GISE e ISO per uno studio di fattibilità sul trattamento di chiusura percutanea dell'Auricola sinistra nella prevenzione del rischio cardioembolico in pazienti con fibrillazione atriale.

Attività programmata 2016

- Studio OBSERVANT: verrà aggiornato il FU dei pazienti a 4 e 5 anni dalla procedura cardiaca (TAVI o AVR). Verranno completati i lavori scientifici in corso e proposti ulteriori lavori sull'argomento considerando FU a lungo termine.
- Verranno realizzate ulteriori analisi relative allo studio PRIORITY per la predizione a lungo termine (10 anni) di eventi avversi in una popolazione di pazienti sottoposti a intervento di BPAC isolato.
- Verrà proseguito lo studio OPTION (studio sul trattamento del Forame Ovale Pervio) con l'arruolamento attivo di altre neurocardiologie Italiane e raccolta di dati *ad hoc* in pazienti sottoposti a chiusura endovascolare o chirurgica del PFO.
- Verranno avviate ulteriori consultazioni con rappresentanti della società scientifica GISE e ISO e approntato un protocollo preliminare per lo studio di fattibilità sul trattamento di chiusura percutanea dell'Auricola sinistra nella prevenzione del rischio cardioembolico in pazienti con fibrillazione atriale.

Valutazione degli esiti in relazione a trapianti

Il tema della "valutazione di qualità" dell'offerta in ambito sanitario è oggi centrale nelle politiche di gestione e di investimento della Sanità Pubblica; Il Piano Sanitario Nazionale 2006-2008 prospetta come obiettivo strategico operativo: "La promozione del Governo clinico e la qualità nel Servizio Sanitario Nazionale compresa la tematica delle liste di attesa" strategico "Garantire e monitorare la qualità dell'assistenza sanitaria". In particolare in un settore come quello dei trapianti di organo il PSN definisce strategico "promuovere la valutazione di qualità dell'attività". È importante inoltre sottolineare come una ulteriore e rilevante chiave di lettura sia la possibilità che l'informazione venga o meno resa pubblica ovvero fruibile da cittadini e pazienti. Tra i più importanti output di una "valutazione di qualità" di un determinato settore sanitario si possono elencare le seguenti tipologie di risultato.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Report card: ovvero una pubblicazione (cartacea o elettronica, periodica o in tempo reale) destinata ai cittadini e in cui vengono riportate informazioni e dati che rispondono ad esigenze logistiche e su dati inerenti l'attività.
- Certificazione ISO 9000: in questo caso la raccolta di informazioni e la registrazione delle attività svolte è condizione necessaria ad una certificazione ufficiale.
- Valutazione e comparazione dei risultati clinici: in quest'ultimo caso assume particolare importanza la definizione e l'implementazione di un registro o database su scala territoriale da definire (nazionale o altro) che assumerà per gli operatori anche una valenza "scientifica" fruibile secondo regole condivise. Finalità della valutazione è la possibilità di comparare i risultati di diversi Centri utilizzando tecniche statistiche che consentano la stima del cosiddetto "Center effect", termine impiegato in ambito di *Meta-analysis*. In questo caso anche le istituzioni possono "monitorare", anche in tempo reale, la qualità del servizio erogato.

Un ultimo aspetto che si vuole sottolineare è l'importanza di un "ritorno" agli operatori responsabili di fornire i dati; questo si può immaginare nella forma di report periodici ma anche di un portale web dedicato all'analisi dei propri dati.

Per il raggiungimento di tali obiettivi sono stati necessari i seguenti step:

- definizione delle informazioni da raccogliere e la definizione degli indicatori di qualità della prestazione sanitaria elaborati attraverso la costituzione di più gruppi di lavoro composti da operatori del settore;
- implementazione del Sistema Informativo per la raccolta delle informazioni compreso il supporto in termini di personale del CNT all'inserimento dei dati nel caso di informazioni cartacee;
- sviluppo di un ambiente olap di interfacciamento con il Sistema Informativo Trapianti;
- sviluppo di un portale web in cui il singolo operatore potesse inserire, verificare ed eseguire analisi.
- implementazione dell'ambiente statistico dove sviluppare le metodologie utili allo scopo.

Resoconto attività 2015

Nel corso del 2015 sono stati valutati gli esiti dei trapianti di rene, fegato cuore nel periodo 2000-2013.

Attività programmata 2016

Nel corso del 2016 saranno valutati gli esiti dei trapianti di rene, fegato, cuore, polmone, pancreas, intestino e di cellule staminali emopoietiche nel periodo 2000-2014.

Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita

Nel 2015 è scaduto il Piano nazionale di eliminazione del morbillo, della rosolia e della rosolia congenita (PNEMoRc) 2010-2015, approvato come Intesa Stato-Regioni il 23 marzo 2011, che, in accordo con gli obiettivi della Regione Europea della WHO, aveva fissato di

Rapporti ISTISAN 16/17

raggiungere, entro la fine del 2015 l'eliminazione del morbillo e della rosolia e la riduzione dell'incidenza dei casi di rosolia congenita a < 1 caso per 100.000 nati vivi.

Gli obiettivi specifici del PNEMoRc erano quelli di:

- Raggiungere e mantenere una copertura vaccinale >95% per la 1^a dose di MPR, entro i 24 mesi di vita, a livello nazionale e regionale e in tutte le ASL e >90% in tutti i distretti.
- Raggiungere una copertura vaccinale >95% per la seconda dose di MPR entro il compimento del 12° anno a livello nazionale e regionale e in tutte le ASL e >90% in tutti i distretti.
- Mettere in atto iniziative vaccinali supplementari rivolte alle popolazioni suscettibili sopra i 2 anni.
- Ridurre la percentuale di donne in età fertile, suscettibili alla rosolia, a meno del 5%.
- Migliorare la sorveglianza epidemiologica del morbillo, della rosolia, della rosolia in gravidanza e della rosolia congenita e degli eventi avversi al vaccino.
- Migliorare l'indagine epidemiologica dei casi di morbillo, incluso la gestione dei focolai epidemici.
- Garantire la diffusione del nuovo Piano e migliorare la disponibilità di informazioni scientifiche relative al morbillo e rosolia da diffondere agli operatori sanitari e alla popolazione.

La verifica del raggiungimento dell'eliminazione del morbillo e della rosolia (definita come l'assenza di casi endemici per un periodo di almeno 12 mesi, in presenza di un sistema di sorveglianza ben funzionante), verrà effettuata sulla base dei seguenti indicatori e obiettivi, da misurare sia per morbillo che per rosolia:

- Incidenza: < 1 caso/milione di abitanti.
- Tempestività delle notifiche (% di casi notificati nei tempi previsti): ≥80%.
- Completezza delle notifiche (% di notifiche inviate a livello nazionale): ≥80%.
- Tasso di indagini di laboratorio (% di casi sospetti per i quali è stato svolto l'accertamento di laboratorio, in un laboratorio di riferimento qualificato): ≥80%.
- Tasso di casi scartati (tasso di casi sospetti scartati o classificati come non casi in base ai risultati di laboratorio o perché collegati epidemiologicamente con un caso confermato di altra malattia): almeno 2 casi scartati/100.000 abitanti.
- Rappresentatività dei casi scartati notificati: % di regioni che riportano un tasso di non casi di almeno 2 /100.000 abitanti.
- Identificazione virale (% di focolai con informazioni sul genotipo).
- Identificazione dell'origine dell'infezione (% di casi per cui è stata identificata l'origine dell'infezione): ≥80%.
- Tempestività dell'indagine epidemiologica (% di casi per cui l'indagine epidemiologica è iniziata entro 48 ore dalla notifica): ≥80%.

Resoconto attività 2015

Nel corso del 2015 è continuata la sorveglianza integrata del morbillo e della rosolia e quella della rosolia in gravidanza e Rosolia Congenita (RC).

Per quanto riguarda la sorveglianza integrata, è stata svolta un'attività di controllo della qualità e completezza dei dati e di interazione con i referenti regionali e locali. È stato preparato mensilmente il file per l'invio dei dati sul morbillo a *Tessy*. Inoltre, i dati sono stati utilizzati per il calcolo dei LEA e per la compilazione dello "Status Report" richiesto dalla WHO per la verifica dell'eliminazione. Infine sono stati pubblicati 12 numeri del bollettino mensile "Morbillo e Rosolia News".

Rapporti ISTISAN 16/17

Nel 2015, sono stati segnalati 251 casi di morbillo (52 possibili, 47 probabili, 152 confermati), di cui il 76% da 5 Regioni (Lombardia, Lazio, Campania, PA Bolzano, Veneto). L'incidenza più elevata è stata osservata in PA Bolzano (4,6/100.000). L'età mediana dei casi è stata 23 anni (range: 0-83 anni), il 51,4% era di sesso maschile. Oltre il 50% si è verificato nella fascia 15-39 anni. Lo stato vaccinale è noto per l'89% dei casi; di questi, l'84,4% era non vaccinato, il 10,7% aveva effettuato 1 dose, il 2,7% 2 dosi e il 2,2% non ricordava il numero di dosi. Nello stesso periodo sono stati segnalati 39 casi di rosolia (17 possibili, 5 probabili, e 17 confermati), da 10 Regioni. Per quanto riguarda la sorveglianza della rosolia in gravidanza e della RC, è stata effettuata un'analisi per il periodo da gennaio 2005 ad dicembre 2015. Sono state segnalate 77 infezioni di RC (probabili e confermate), di cui 58 con almeno una manifestazione clinica, con un picco nel 2008 e uno nel 2012. Sono state inoltre segnalate 163 infezioni rubeoliche in gravidanza (150 confermate, 9 probabili, 4 possibili). Tra le donne infette, sono stati inoltre segnalati un nato morto, un aborto spontaneo e 32 IVG. Da gennaio 2014 a dicembre 2015 è stato riportato 1 caso confermato asintomatico di RC e 1 IVG per rosolia, mentre nel 2015 è stato notificato un caso di rosolia confermata in una donna italiana, non vaccinata, che ha interrotto la gravidanza in 11a settimana. Nel 2015 sono stati pubblicati due numeri del bollettino semestrale "Rosolia congenita e in gravidanza News" (marzo e settembre 2015). Al fine di valutare la sensibilità del sistema di sorveglianza, è in corso un'analisi retrospettiva, in collaborazione con le Regioni/PA, che confronta i casi di RC notificati al sistema nazionale di sorveglianza con un'altra fonte di dati: gli archivi regionali delle SDO.

Infine, il 26 giugno 2015, il CNESPS ha organizzato il workshop "La sorveglianza integrata morbillo-rosolia e la sorveglianza della rosolia congenita e in gravidanza in vista dell'obiettivo di eliminazione" per rivedere con i referenti regionali il funzionamento del sistema e le sue criticità, al fine di migliorare la qualità e la disponibilità dei dati.

Attività programmata 2016

Nel 2016 il CNESPS continuerà la sorveglianza del morbillo, della rosolia e della RC, incluse le attività di controllo della qualità e completezza dei dati, interazione con i referenti regionali e locali, preparazione mensile del file per l'invio dei dati sul morbillo e sulla rosolia a Tessa, calcolo dei LEA e analisi dei dati da fornire al Comitato nazionale di verifica dell'eliminazione per la compilazione dello "Status Report" richiesto dalla WHO. Continuerà inoltre la pubblicazione del rapporto mensile "Morbillo e Rosolia News" e del bollettino semestrale "Rosolia in Gravidanza e Congenita News".

Verrà inoltre presentata una versione aggiornata/migliorata della piattaforma web della sorveglianza integrata morbillo e rosolia. La sorveglianza sarà così ulteriormente rafforzata e migliorata. Saranno presenti nuove funzionalità che riguardano, ad esempio l'obbligatorietà di alcuni campi e la classificazione automatica dei casi. Verrà inoltre pubblicato un manuale di istruzioni per la compilazione delle schede di notifica aggiornato. Questo includerà un Glossario, le istruzioni per interpretare i risultati sierologici in situazioni specifiche, e quelle per la segnalazione dei focolai.

Per quanto riguarda la sorveglianza della rosolia in gravidanza e della RC, nel 2016 verrà completata l'analisi dello studio per valutare la sensibilità del sistema di sorveglianza della RC e verranno pubblicati i risultati. Verranno inoltre proposte azioni per migliorare la sorveglianza della rosolia congenita.

Rapporti ISTISAN 16/17

Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini

Motivazione istituzionale

Gli interferenti endocrini (IE) sono un eterogeneo gruppo di sostanze, naturali (micotossine, fitoestrogeni, alcuni metalli pesanti) o di sintesi (es. antiparassitari, contaminanti di origine antropica), accomunate dalla capacità di interferire con il sistema endocrino dei vertebrati, compreso l'essere umano. La potenziale esposizione umana è notevole, considerando la capacità di bioaccumulo di numerosi IE, e la diffusa presenza in prodotti di consumo (plastiche, cosmetici) e filiere agricole (diversi gruppi di pesticidi). Come indicato dalla WHO nel 2012, i possibili effetti sulla salute, suffragati da studi sperimentali e da un numero crescente di dati epidemiologici, sono molteplici: dalla fertilità allo sviluppo neurocomportamentale e puberale, all'aumentato rischio di patologie croniche (tiroide, diabete) e di alcuni tipi di tumori (mammella, testicolo, ecc.).

Gli IE sono un settore di punta per l'avanzamento della valutazione del rischio tossicologico: infatti, il progetto speciale risponde alle richieste da parte delle autorità internazionali ed europee (OECD, ECHA, EFSA, DG-SANTE). In particolare, a livello OECD occorre individuare nuovi test e nuovi obiettivi per le strategie di saggio; a livello ECHA e DG SANTE occorre elaborare criteri condivisi per l'identificazione di IE nonché sviluppare il principio di sostituzione previsto dal REACH; a livello EFSA è determinante affrontare questioni aperte per la valutazione del rischio, anche con un approccio *One Health* che integri gli aspetti ambiente-popolazioni animali salute. A livello nazionale il progetto trova la propria motivazione istituzionale nelle raccomandazioni del documento del Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita "Priorità e obiettivi per la valutazione e gestione del rischio per la salute umana e la qualità ambientale da esposizione a Interferenti Endocrini" disponibile dal 2010 su <http://www.iss.it/inte>. Con un approccio "Ambiente è salute" Il documento propone una piattaforma progettuale integrata sulla valutazione e gestione dei rischi per gli ecosistemi, le filiere agroalimentari e la salute umana da IE, applicabile come modello anche ad altri contaminanti emergenti.

L'esposizione dell'ambiente e della popolazione a IE è stata ed è oggetto, in Italia, di iniziative scientifiche di rilievo, in primo luogo le attività dell'ISS (<http://www.iss.it/inte/>), ponendo le basi per un'azione di coordinamento a livello nazionale in grado di creare un circolo virtuoso fra ricerca e analisi del rischio.

Obiettivi. Sulla base delle indicazioni del Gruppo di Lavoro del Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze per la Vita (CNBBSV), che ha visto il contributo determinante dei ricercatori dell'ISS, il principale obiettivo del Progetto Speciale è quello di promuovere la formazione di una rete nazionale che possa produrre competenze e validi dati scientifici per la valutazione del rischio tossicologico, nonché – soprattutto – di favorire il trasferimento di metodologie, approcci e risultati dalla ricerca all'analisi (valutazione/gestione/comunicazione) del rischio. In questo ambito il progetto speciale ha sviluppato una serie di collaborazioni nazionali (IRCCS, mondo universitario) e internazionali (dagli USA alla Croazia) intorno ad un gruppo di obiettivi specifici:

- Nuovi approcci e nuove tecnologie per la valutazione di IE.
- Monitoraggio biologico e la valutazione della esposizione reale nelle popolazioni umane e animali.
- Possibile associazione fra IE e patologie croniche non riproduttive (patologie tumorali, sindrome metabolica).
- Contributo ad un consenso internazionale sulla identificazione e valutazione degli IE.

Rapporti ISTISAN 16/17

Resoconto attività 2015

Nel 2015, l'attività sui 4 obiettivi specifici sopra menzionati si è svolta come segue:

- Nuovi approcci: L'ISS coordina il progetto LIFE EDESIA (2013-16, www.iss.it/life con l'IRCCS Mario Negri e l'Un. Federico II di Napoli) per la sostituzione di IE presenti in prodotti di consumo (bisfenoli, ftalati, parabeni) con sostanze più sicure identificate mediante una strategia che integra metodologie *in silico* e test *in vitro* che utilizzano marcatori funzionali di rilevanza clinica (Lorenzetti et al., *Annali ISS*, 2015). Accanto a EDESIA, risultati importanti conseguiti nel 2015 riguardano: lo studio degli effetti di IE sulla placenta, utilizzando il bisfenolo A come modello e integrando tossicogenomica ed effetti fenotipici; l'uso di colture cellulari per evidenziare la presenza di sostanze ad attività endocrina in alimenti per l'infanzia.
- Monitoraggio biologico e valutazione dell'esposizione: pubblicazione dei risultati del progetto PREVIENI (<http://www.iss.it/prvn>) in collaborazione con l'Università "Sapienza" di Roma che mostrano concentrazioni potenzialmente preoccupanti di IE (bisfenolo A, MEHP, PFOS, PFOA) nella popolazione maschile, soprattutto nei soggetti infertili; primi risultati di uno studio sui PBDE nella popolazione infantile che mostrano un'esposizione maggiore che in altri studi europei. Si è, inoltre, indagato -in collaborazione coll Dip. APP- l'importanza del biomonitoraggio degli animali da reddito e della contaminazione dei mangimi in un'ottica integrata "Ambiente è salute", in collaborazione con il Dip. APP-ISS e l'Università Di Messina.
- IE e patologie croniche: importante il contributo di ricercatori ISS al *Parma consensus statement* un documento internazionale promosso dall'US NIH che chiama ad una maggiore attenzione sulle correlazioni fra IE e sindrome metabolica. Accanto a questo, è proseguito il lavoro sperimentale e di meta-analisi -in collaborazione con l'Università di Zagabria, l'INT CRO di Aviano e il CNSC-ISS- sugli IE come fattori di rischio per il cancro, con particolare attenzione alle esposizioni nell'età evolutiva e ai meccanismi genotossici ed epigenetici.
- Contributo ad un consenso internazionale: su mandato del Ministero della Salute si è partecipato a tre incontri (DG SANTE 1/6/ e 6/11/15; Parlamento EU 30/6/15) sui criteri per identificare, che purtroppo hanno evidenziato ritardi e contraddizioni nell'elaborazione di un approccio europeo; inoltre l'Italia ha sostenuto con successo presso l'ECHA la richiesta di ulteriori studi per l'Octabenzene, un ingrediente di cosmetici sospetto IE. Infine, due risultati nel campo della sicurezza alimentare sono stati il documento EFSA sull'identificazione dei rischi emergenti (http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/824_e.pdf) e il documento FAO-WHO sui contaminanti prioritari per la sicurezza dei mangimi (ftp://ftp.fao.org/codex/Meetings/CAC/cac38/CRDs/cac38_CRD34x.pdf), due ambiti in cui gli IE figurano in prima fila.

Attività programmata 2016

Le attività previste si incentrano sul proseguimento degli obiettivi specifici:

- contribuire ad un consenso europeo sui criteri per la identificazione e valutazione degli IE (prevista la partecipazione ad un workshop europeo a Berlino, aprile 2016);
- sviluppare strategie integrate *in silico/in vitro* per una regolamentazione delle sostanze chimiche basata sui meccanismi e sulle adverse outcome pathways: su questo obiettivo nel 2016 inizia il progetto EuToxRisk Horizon 2020;

Rapporti ISTISAN 16/17

- potenziare le basi di dati e gli strumenti scientifici per la selezione di alternative più sicure a sostanze considerate IE in accordo con le raccomandazioni del REACH;
- sviluppare conoscenze e approcci sperimentali sugli aspetti emergenti degli IE, quali le interazioni con la sindrome metabolica e la promozione tumorale;
- capitalizzare le reti di collaborazioni già avviata per sviluppare una piattaforma interdisciplinare per la prevenzione degli effetti sulla salute umana degli IE, in particolare valorizzando le interazioni col mondo clinico;

L'obiettivo strategico continua ad essere il trasferimento di nuove conoscenze verso l'aggiornamento e il potenziamento delle attività di analisi del rischio in termini di strategie di saggio più affidabili, regolamentazione aggiornata in campo chimico e alimentare, capacità di intervento delle strutture dell'SSN per la tutela della salute.

PAGINA BIANCA

PARTE 4
Elenco delle pubblicazioni

PAGINA BIANCA

ARTICOLI DI RIVISTA

- Abdel-Haq H. Factors intrinsic and extrinsic to blood hamper the development of a routine blood test for human prion diseases. *Journal of general virology* 2015;96(Pt3):479-493.
- Åberg R, Sjöman M, Hemminki K, Pirnes A, Räsänen S, Kalanti A, Pohjanvirta T, Cacciò SM, Pihlajasaari A, Toikkanen S, Huusko S, Rimhanen-Finne R. Cryptosporidium parvum caused a large outbreak linked to frisée salad in Finland, 2012. *Zoonoses and public health* 2015;62(8):618-624.
- Acchioni C, Marsili G, Perrotti E, Remoli AL, Sgarbanti M, Battistini A. Type I IFN -A blunt spear in fighting HIV-1 infection. *Cytokine & growth factor reviews* 2015;26(2):143-158.
- Acciari VA, Iannetti L, Gattuso A, Sonnessa M, Scavia G, Montagna C, Addante N, Torresi M, Zocchi L, Scattolini S, Centorame P, Marfoggia C, Prencipe V, Gianfranceschi MV. Tracing sources of Listeria contamination in traditional Italian cheese associated with a US outbreak: investigations in Italy. *Epidemiology and Infection* 2015;Epub 2015 Nov 2: <http://dx.doi.org/10.1017/S095026881500254X>.
- Addis A, Berti E, De Palma R, Fiori G, Papini D, Traversa G. Aziende farmaceutiche partecipanti al Gruppo di lavoro PRIER II. Riflessioni e confronti su cosa possiamo (e cosa non dobbiamo) chiedere ai registri. *Recenti progressi in medicina* 2015;106(9):444-454.
- Addis A, Costa E, De Palma R, Magrini N, Marata AM, Martelli L, Papini D, Traversa G. Aziende farmaceutiche partecipanti al Gruppo di lavoro PRIER II. Riflessioni e confronti sui limiti e i vantaggi dei registri. *Recenti progressi in medicina* 2015;106(9):425-435.
- Addis A, Traversa G. Giudici, regole e regulators. *Ricerca & pratica* 2015;31(6):267-269.
- Airapetian A, Akopov N, Akopov Z, Aschenauer EC, Augustyniak W, Avakian R, et al, Cisbani E, Frullani S, Garibaldi F. Bose-Einstein correlations in hadron-pairs from lepto-production on nuclei ranging from hydrogen to xenon. *European physical journal C* 2015;75:361.
- Ajmone-Cat MA, D'Urso MC, di Blasio G, Brignone MS, De Simone R, Minghetti L. Glycogen synthase kinase 3 is part of the molecular machinery regulating the adaptive response to LPS stimulation in microglial cells. *Brain behavior and immunity* 2015;Epub 2015 Nov 22: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2015.11.012>.
- Akbayturk T, Della Seta M, Ovaska T, Reiherth E. A match made in EAHIL+ICAHIS+ICLC 2015 – experiences of a research-minded initiative at the workshop in Edinburgh. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries* 2015;11(3):15-17.
- Alba P, Feltrin F, Cordaro G, Porrero MC, Kraushaar B, Argudín MA, Nykäsena S, Monaco M, Stegger M, Aarestrup FM, Butaye P, Franco A, Battisti A. Livestock-associated methicillin resistant and methicillin susceptible staphylococcus aureus sequence type(CC)1 in European farmed animals: high genetic relatedness of isolates from Italian cattle herds and humans. *PLoS One* 2015;10(8):e0137143.
- Alboni S, van Dijk M, Poggini S, Milior G, Perrotta ML, Drenth T, Brunello N, Wolfer DP, Limatola C, Amrein I, Cirulli F, Maggi L, Branchi I. Fluoxetine effects on molecular, cellular and behavioral endophenotypes of depression are driven by the living environment. *Molecular psychiatry* 2015;Epub 2015 Sep 15: <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2015.142>.
- Alessandrelli M, Castelli S, Di Prospero Fanghella P, Polci ML, Pettirossi F. Il Regolamento REACH e i nanomateriali: stato dell'arte. *Energia, ambiente e innovazione* 2015;(1-2):122-128.
- Alessandrelli M, Di Prospero Fanghella P, Polci ML. La classificazione e l'etichettatura dei nanomateriali secondo il Regolamento 1272/2008 (CLP). *Energia, ambiente e innovazione* 2015;(1-2):118-121.
- Amendola G, Pelosi P, Attard Barbini D. Determination of pesticide residues in animal origin baby foods by gas chromatography coupled with triple quadrupole mass spectrometry. *Journal of environmental science and health. Part B, Pesticides, food contaminants, and agricultural wastes* 2015;50(2):109-120.
- Anastasiadou E, Garg N, Bigi R, Yadav S, Campese AF, Lapenta C, Spada M, Cuomo L, Botta A, Belardelli F, Frati L, Ferretti E, Faggioni A, Trivedi P. Epstein-Barr virus infection induces miR-21 in terminally differentiated malignant B cells. *International journal of cancer* 2015;137(6):1491-1497.
- Anderson LA, Tavilla A, Brenner H, Luttmann S, Navarro C, Gavin AT, Hollecsek B, Johnston BT, Cook MB, Bannon F, Sant M, EURO CARE-5 Working Group. Survival for oesophageal, stomach and small intestine cancers in Europe 1999–2007: results from EURO CARE-5. *European journal of cancer* 2015;51:2144-2157.
- Andreasi Bassi M, Bedini R, Pecci R, Ioppolo P, Dorina L, Carinci F. Mechanical properties of resin glass fiber-reinforced abutment in comparison to titanium abutment. *Journal of Indian Society of Periodontology* 2015;19(3):273-278.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Angheben A, Boix L, Buonfrate D, Gobbi F, Bisoffi Z, Pupella S, Gandini G, Aprili G. Chagas disease and transfusion medicine: a perspective from non-endemic countries. *Blood transfusion* 2015;13(4):540-550.
- Annibaldi V, Mechelli R, Romano S, Buscarinu MC, Fornasiero A, Umeton R, Ricigliano VA, Orzi F, Coccia EM, Salvetti M, Ristori G. IFN- β and multiple sclerosis: from etiology to therapy and back. *Cytokine & growth factor reviews* 2015;26(2):221-228.
- Annibaldi F, Chironna E, Astegiano S, Fiore A, Auricchio B, Buonincontro G, Corvonato M, Segala V, Mandarino G, De Medici D, Decastelli L. Foodborne botulism associated with home-preserved turnip tops in Italy. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;51(1):60-61.
- Annunziata MA, Muzzatti B, Giovannini L, Romito F, Cornio C, Muttioli V, Barberio D, Abate V, De Falco F, Mirabella F, Picardi A, Capocaccia R, Tirelli U. Is long-term cancer survivors' quality of life comparable to that of the general population? An Italian study. *Supportive care in cancer* 2015;23(9):2663-2668.
- Antonelli F, Campa A, Esposito G, Giardullo P, Belli M, Dini V, Meschini S, Simone G, Sorrentino E, Gerardi S, Cirrone P, Tabocchini MA. Induction and repair of DNA DSB as revealed by H2AX phosphorylation foci in human fibroblasts exposed to low- and high-LET radiation: relationship with early and delayed reproductive cell death. *Radiation research* 2015;183(4):417-431.
- Antonelli G, Scagnolari C, Moschella F, Proietti E. Twenty-five years of type I interferon-based treatment: a critical analysis of its therapeutic use. *Cytokine & growth factor reviews* 2015;26(2):121-131.
- Apolloni S, Amadio S, Parisi C, Matteucci A, Potenza RL, Armida M, Popoli P, D'Ambrosi N, Volonté C. Spinal cord pathology is ameliorated by P2X7 antagonism in a SOD1-mutant mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Disease models & mechanisms* 2015;7(9):1101-1109.
- Appicciafuoco B, Dragone R, Frazzoli C, Bolzoni G, Mantovani A, Ferrini AM. Microbial screening for quinolones residues in cow's milk by bio-optical method. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 2014;Epub 2014 Dec 4; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2014.11.037>.
- Arenaccio C, Anticoli S, Manfredi F, Chiozzini C, Olivetta E, Federico M. Latent HIV-1 is activated by exosomes from cells infected with either replication-competent or defective HIV-1. *Retrovirology* 2015;12(1):87.
- Arfilli V, Carnicelli D, Ardissino G, Torresani E, Scavia G, Brigotti M. A rapid and sensitive method to measure the functional activity of Shiga toxins in human serum. *Toxins* 2015;7(11):4564-4576.
- Armas F, Marianelli C. Il *Mycobacterium bovis* e la resistenza agli antibiotici: l'importanza del monitoraggio sul territorio. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(6):3-6.
- Arnaboldi S, Benincori T, Cirilli R, Kutner W, Magni M, Mussini PR, Noworyta K, Sannicolò F. Inherently chiral electrodes: the tool for chiral voltammetry. *Chemical science* 2015;6:1706-1711.
- Arnaboldi S, Cirilli R, Forni A, Gennaro A, Isse AA, Mihali V, Mussini PR, Pierini M, Rizzo S, Sannicolò F. Electrochemistry and chirality in bibenzimidazole systems. *Electrochimica acta* 2015;179:250-272.
- Aureli F, D'Amato M, Raggi A, Cubadda F. Characterization of nanomaterials and their analytical determination in food and biological specimens: a challenge and a need for risk assessment of nanotechnology applications [abstract]. *EFSA journal* 2015;(1 Suppl):90.
- Aureli F, D'Amato M, Raggi A, Cubadda F. Quantitative characterization of silica nanoparticles by asymmetric flow field flow fractionation coupled with online multiangle light scattering and ICP-MS/MS detection. *Journal of analytical atomic spectrometry* 2015;30(1):1266-1273.
- Baggiari M, Marchi A, Bucci P, Nicoletti L, Magurano F. Genetic variability of the S segment of Toscana virus. *Virus research* 2015;200:35-44.
- Baiardi S, Capellari S, Ladogana A, Strumia S, Santangelo M, Pocchiarri M, Parchi P. Revisiting the Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease: evidence for prion strain variability influencing clinical course and laboratory findings. *Journal of Alzheimer's disease* 2015;50(2):465-476.
- Baili P, Di Salvo F, Marcos-Gragera R, Siesling S, Mallone S, Santaquilani M, Micheli A, Lillini R, Francisci S, EURO-CARE-5 Working Group. Age and case mix-standardised survival for all cancer patients in Europe 1999-2007: results of EURO-CARE-5, a population-based study. *European journal of cancer* 2015;51:2120-2129.
- Balducci MT, Mudoni S, Luzi I, Torre M, Germinario C. Misura della qualità della vita dopo sostituzione totale dell'anca: l'esperienza del registro dell'implantologia protesica ortopedica della regione Puglia [abstract]. *Giornale italiano di ortopedia e traumatologia* 2015;41(4, Suppl 1):S493.
- Bantes B, Bayadilov D, Beck R, Becker M, Bella A, Bielefeldt P, et al, Ghio F. The BGO calorimeter of BGO-OD experiment. *Journal of physics: Conference series* 2015;587:012042.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Barbaro A, Zedda M, Gentili D. The presence of high-impact factor Open Access Journals in Science, Technology, Engineering and Medicine (STEM) disciplines. *JLIS.It. Italian Journal of Library and Information Science* 2015;6(3):57-76.
- Barbati C, Alessandri C, Vomero M, Vona R, Colasanti T, Vacirca D, Camerini S, Crescenzi M, Pendolino M, Truglia S, Conti F, Garofalo T, Sorice M, Pierdominici M, Valesini G, Malorni W, Ortona E. Autoantibodies specific to D4GDI modulate Rho GTPase mediated cytoskeleton remodeling and induce autophagy in T lymphocytes. *Journal of autoimmunity* 2015;58:78-89.
- Barco L, Barrucci F, Cortini E, Ramon E, Olsen JE, Luzzi I, Lettini AA, Ricci A. Ascertaining the relationship between Salmonella Typhimurium and Salmonella 4,[5],12:i:- by MLVA and inferring the sources of human salmonellosis due to the two serovars in Italy. *Frontiers in microbiology* 2015;6:301.
- Barili F, Rosato S, D'Errigo P, Parolari A, Fusco D, Petrucci C, Menicanti L, Seccareccia F. Impact of off-pump coronary artery bypass grafting on long-term percutaneous coronary intervention. *Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2015;150(4):902-909.e1-6.
- Barillari G, Iovane A, Bacigalupo I, Labbaye C, Chiozzini C, Sernicola L, Quaranta MT, Falchi M, Sgadari C, Ensoli B. The HIV protease inhibitor indinavir down-regulates the expression of the pro-angiogenic MT1-MMP by human endothelial cells. *Angiogenesis* 2015;17(4):831-838.
- Barletta B, Butteroni C, Bonura A, Bondi ML, Colombo P, Di Felice G. Dimerisation increases the immunogenicity of recombinant Parj1/Parj2 allergens [letter]. *International journal of immunopathology and pharmacology* 2015;28(1):142-145.
- Baroncelli S, Galluzzo CM, Liotta G, Andreotti M, Jere H, Erba F, Sagno J, Amici R, Mancinelli S, Marazzi MC, Vella S, Palombi L, Giuliano M. Anti-Streptococcus pneumoniae and rotavirus IgG levels in HIV-positive women do not correlate with maternal status and infant morbidity and mortality [letter]. *Journal of medical microbiology* 2015;64(7):795-797.
- Baroncelli S, Pirillo MF, Galluzzo CM, Degli Antoni AM, Ladisa N, Francisci D, D'Ettorre G, Segala D, Vivarelli A, Sozio F, Cirioni O, Weimer LE, Fragola V, Parruti G, Floridia M. Rate and determinants of residual viremia in multidrug-experienced patients successfully treated with raltegravir-based regimens. *AIDS research and human retroviruses* 2015;31(1):71-77.
- Baroncelli S, Pirillo MF, Tamburrini E, Guaraldi G, Pinnetti C, Degli Antoni AM, Galluzzo CM, Stentarelli C, Amici R, Floridia M. Full viral suppression, low-level viremia, and quantifiable plasma HIV-RNA at the end of pregnancy in HIV-infected women on antiretroviral treatment. *AIDS research and human retroviruses* 2015;31(7):673-678.
- Battistini A, Coccia EM, Belardelli F. Interferon fundamentals: a tribute to the scientific vision of G B Rossi [editorial]. *Cytokine & growth factor reviews* 2015;26(2):95-97.
- Béji-Hamza A, Khélifi-Gharbi H, Hassine-Zaafre M, Della Libera S, Iaconelli M, Muscillo M, Petricca S, Ciccaglione AR, Bruni R, Taffon S, Aouni M, La Rosa G. Hepatitis E virus genotypes 1 and 3 in wastewater samples in Tunisia. *Archives of virology* 2015;160(1):183-189.
- Beji-Hamza A, Taffon S, Mhalla S, Lo Presti A, Equestre M, Chionne P, Madonna E, Cella E, Bruni R, Ciccozzi M, Aouni M, Ciccaglione AR. Migration pattern of hepatitis A virus genotype IA in North-Central Tunisia. *Virology journal* 2015;12(1):17.
- Bellenghi M, Puglisi R, Pedini F, De Feo A, Felicetti F, Bottero L, Sangaletti S, Errico MC, Petrini M, Gesumundo C, Denaro M, Felli N, Pasquini L, Tripodo C, Colombo MP, Carè A, Mattia G. SCD5-induced oleic acid production reduces melanoma malignancy by intracellular retention of SPARC and cathepsin B. *Journal of pathology* 2015;236(3):315-325.
- Belli M, Tabocchini MA, Jourdain JR, Salomaa S, Repussard J. The European initiative on low-dose risk research: from the HLEG to MELODI. *Radiation protection dosimetry* 2015;166(1-4):178-181.
- Bellisario V, Panetta P, Balsevich G, Baumann V, Noble J, Raggi C, Berry A, Schmidt MV, Seckl J, Holmes M, Cirulli F. High-fat diet during pregnancy acts as a stressor increasing maternal glucocorticoids' signaling to the fetus and disrupting maternal behavior in a mouse model [abstract]. *Psychoneuroendocrinology* 2015;61:10.
- Bellisario V, Panetta P, Balsevich G, Baumann V, Noble J, Raggi C, Nathan O, Berry A, Seckl J, Schmidt MV, Holmes M, Cirulli F. Maternal high-fat diet acts as a stressor increasing maternal glucocorticoids' signaling to the fetus and disrupting maternal behavior and brain activation in C57BL/6J mice. *Psychoneuroendocrinology* 2015;60:138-150.
- Bellwon P, Culot M, Wilmes A, Schmidt T, Zurich MG, Schultz L, Schmal O, Gramowski-Voss A, Weiss DG, Jennings P, Bal-Price A, Testai E, Dekant W. Cyclosporine A kinetics in brain cell cultures and its potential of crossing the blood-brain barrier. *Toxicology in vitro* 2015;30(1 Pt A):166-175.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Bellwon P, Truisi GL, Bois FY, Wilmes A, Schmidt T, Savary CC, Parmentier C, Hewitt PG, Schmal O, Josse R, Richert L, Mueller SO, Jennings P, Testai E, Dekant W. Kinetics and dynamics of cyclosporine A in three hepatic cell culture systems. *Toxicology in vitro* 2015;30(1 Pt A):62-78.
- Benigni R, Battistelli CL, Bossa C, Giuliani A, Tcheremenskaia O. Alternative toxicity testing: analyses on skin sensitization, Toxcast phases I and II, and carcinogenicity provide indications on how to model mechanisms linked to adverse outcome pathways. *Journal of environmental science and health Part C-Environmental carcinogenesis and ecotoxicology reviews* 2015;33(4):422-443.
- Benigni R, Battistelli CL, Bossa C, Giuliani A, Tcheremenskaia O. Alternative toxicity testing: analyses on skin sensitization, toxcast phases I and II, and carcinogenicity provide indications on how to model mechanisms linked to adverse outcome pathways. *Journal of environmental science and health Part C-Environmental carcinogenesis and ecotoxicology reviews* 2015;33(4):422-443.
- Benigni R, Bossa C, Tcheremenskaia O, Battistelli CL, Giuliani A. The Syrian Hamster Embryo cells transformation assay identifies efficiently nongenotoxic carcinogens, and can contribute to alternative, integrated testing strategies. *Mutation research-genetic toxicology and environmental mutagenesis* 2015;779:35-38.
- Benigni R, Bossa C, Tcheremenskaia O, Battistelli CL, Giuliani A. The Syrian hamster embryo cells transformation assay identifies efficiently nongenotoxic carcinogens, and can contribute to alternative, integrated testing strategies. *Mutation research-genetic toxicology and environmental mutagenesis* 2015;779:35-38.
- Benvenuti S, Mondello F. Benefici dalle piante aromatiche, se ne parla ad Expo [editorial]. *EFSA Italian focal point newsletter* 2015;2(7/8):2.
- Berardi A, Cattelani C, Creti R, Berner R, Pietrangiolillo Z, Margarit I, Maione D, Ferrari F. Group B streptococcal infections in the newborn infant and the potential value of maternal vaccination. *Expert review of anti-infective therapy* 2015;13(11):1387-1399.
- Berrino J, Berrino F, Francisci S, Peissel B, Azzollini J, Pensotti V, Radice P, Pasanisi P, Manoukian S. Estimate of the penetrance of BRCA mutation and the COS software for the assessment of BRCA mutation probability. *Familial cancer* 2015;14(1):117-128.
- Berry A, Panetta P, Luoni A, Bellisario V, Capoccia S, Riva MA, Cirulli F. Decreased Bdnf expression and reduced social behavior in periadolescent rats following prenatal stress. *Developmental psychobiology* 2015;57(3):365-373.
- Berry A, Vitale A, Carere C, Alleva E. EU guidelines for the care and welfare of an "exceptional invertebrate class" in scientific research. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;51(4):267-269.
- Berthiller Franz, Brera C, Crews C, Iha ME, Krska R, Lattanzio VMT, MacDonald S, Malone RJ, Maragos C, Solfrizzo M, Stroka J, Whitaker TB. Developments in mycotoxin analysis: an update for 2013-2014. *World mycotoxin journal* 2015;8(1):5-36.
- Beyrer C, Vella S, Cooper DA. In memoriam: Joep Lange MD, PhD [editorial]. *Journal of the International AIDS Society* 2015;17:19401.
- Bianchi M, Pupella S, Calteri D, Ceccarelli A, Giornetti A, Grazzini G. Analisi dei costi delle banche di sangue di cordone ombelicale [abstract]. *Blood transfusion* 2015;13(2 Suppl):s221.
- Bianchi M, Vaglio S, Pupella S, Marano G, Facco G, Liunbruno GM, Grazzini G. Leucoreduction of blood components: an effective way to increase blood safety? *Blood transfusion* 2015;Epub 2015 Dec 16: <http://dx.doi.org/10.2450/2015.0154-15>.
- Biferi MG, Nicoletti C, Falcone G, Puggioni EMR, Passaro N, Mazzola A, Pajalunga D, Zaccagnini G, Rizzuto E, Auricchio A, Zentilin L, De Luca G, Giacca M, Martelli F, Musio A, Musarò A, Crescenzi M. Proliferation of multiple cell types in the skeletal muscle tissue elicited by acute p21 suppression. *Molecular therapy* 2015;23(5):885-895.
- Biscaglia L, Brandimarte A, Iacovacci S, Giudiceandrea B, Di Fabio M, Trinito MO, Trivellini R, Casagni L, Coia M, Falera A, Trovato F, Micali O, Fovi G, Bucca C. Le disuguaglianze di salute nella popolazione con 65 anni e più del Lazio: risultati del sistema di sorveglianza PASSI d'Argento, indagine 2012-13. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(1):i-ii.
- Bjugn R, Farisco M, Høstmælingen N, Simeon-Dubach D, Petri C. What are some of the ELSI challenges of international collaborations involving biobanks, global sample collection, and genomic data sharing and how should they be addressed? *Biopreservation and biobanking* 2015;13(2):70-71.
- Blasi M, Carpenter JH, Balakumaran B, Cara A, Gao F, Klotman ME. Identification of HIV-1 genitourinary tract compartmentalization by analyzing the env gene sequences in urine. *AIDS* 2015;29(13):1651-1657.
- Blasi M, Giuliani A, Boitani L. Influence of trammel nets on the behaviour and spatial distribution of Bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*) in the Aeolian archipelago, Southern Italy. *Aquatic mammals* 2015;41(3):295-310.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Bolzoni G, Marcolini A, Delle Donne G, Appicciafuoco B, Ferrini AM. New national conversion line for bactoscan FC in Italy: a step forward. *Italian journal of food science* 2015;27:191-197.
- Bonadonna L. Survey of studies on microbial contamination of marketed tattoo inks. *Current problems in dermatology* 2015;48:190-195.
- Bonaiuto E, Grancara S, Martinis P, Stringaro A, Colone M, Agostinelli E, Macone A, Stevanato R, Vianello F, Toninello A, Di Paolo ML. A novel enzyme with spermine oxidase properties in bovine liver mitochondria: Identification and kinetic characterization. *Free radical biology and medicine* 2015;81:88-99.
- Bonardi S, Alpigiani I, Tozzoli R, Vismarra A, Zecca V, Greppi C, Bacci C, Bruini I, Brindani F. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157, O26 and O111 in cattle faeces and hides in Italy. *Veterinary record open* 2015;2(1):e000061.
- Borgi M, Cirulli F. Attitudes towards animals among kindergarten children: species preferences. *Anthrozoös* 2015;28(1):45-59.
- Borriello A, Balbi A, Menichincheri RM, Mirabella F. Valutazione di efficacia del training cognitivo IPT di Brenner nell'esordio psicotico. Uno studio pilota. *Rivista di psichiatria* 2015;50(3):127-133.
- Boschetto A, Pochini M, Bottini L, Giovagnoli MR, Giansanti D. The focus emulation and image enhancement in digital cytology: an experience using the software Mathematica. Computer methods in biomechanics and biomedical engineering. *Imaging & visualization* 2015;3(2):110-116.
- Botham KM, Napolitano M, Bravo E. The emerging role of disturbed CoQ metabolism in nonalcoholic fatty liver disease development and progression nutrients. *Nutrients* 2015;7(12):9834-9846.
- Botta M, Pezzolato M, Richelmi GB, Ferranti C, Famele M, Draisci R, Meloni D, Baioni E, Bozzetta E. Histopathological approach for the screening of illicit administration of nandrolone in veal calves [abstract]. *Toxicology letters* 2015;238(2,Suppl):S88-S89.
- Bottoni P, Caroli S. Detection and quantification of residues and metabolites of medicinal products in environmental compartments, food, food commodities and workplaces. A review. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 2015;106:3-24.
- Bozzuto G, Condello M, Molinari A. Migratory behaviour of tumour cells: a scanning electron microscopy study. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;51(2):139-147.
- Bozzuto G, Molinari A. Liposomes as nanomedical devices. *International journal of nanomedicine* 2015;10:975-999.
- Brambilla G, Abate V, di Domenico A, Esposito M, Fulgenzi AR, Iacovella N, Serpe FP, Tassinari M. Non-dioxin-like PCB and PBDE deposition on *Zea mays* L. leaves: modelled contamination in milk from dairy animals fed on silage. Food additives & contaminants. *Part A, Chemistry, analysis, control, exposure & risk assessment* 2015;32(6):864-873.
- Brambilla G, D'Hollander W, Oliaei F, Stahl T, Weber R. Pathways and factors for food safety and food security at PFOS contaminated sites within a problem based learning approach. *Chemosphere* 2015;129:192-202.
- Bravo E, Calzolari A, De Castro P, Mabile L, Napolitani F, Napolitano M, Rossi AM, Cambon-Thomsen A. International standardisation and implementation of CoBRA guideline: contribution to the future use of samples [abstract]. *Journal of tissue science & engineering* 2015;6(2):71.
- Bravo E, Calzolari A, De Castro P, Mabile L, Napolitani F, Rossi AM, Cambon-Thomsen A. Developing a guideline to standardize the citation of bioresources in journal articles (CoBRA). *BMC medicine* 2015;13:33.
- Bravo E. Biotecnologie: nuove risposte ai problemi esistenti e alle sfide future. U & C. *Unificazione e certificazione* 2015;60(7):29-30.
- Bravo E. International standardisation and implementation of CoBRA guideline: contribution to the future use of samples [abstract]. *Journal of tissue science & engineering* 2015;6(2):71.
- Brera C, Onori R, De Giacomo M, De Santis B. Convegno Gli organismi geneticamente modificati (OGM) nella filiera agro-alimentare: una rinuncia ragionata o un'opportunità non colta? Istituto Superiore di Sanità. Roma, 10 febbraio 2015. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(4):7-10.
- Briancesco R, Alaimo C, Bonanni E, Delle Site A, Di Gianfilippo F, Grassano L, Moscatelli R, Ottaviano C, Paradiso R, Quintiliani S, Semproni M, Bonadonna L. An Italian investigation on non-tuberculous mycobacteria in an urban water supply. *Annali di igiene medicina preventiva e di comunità* 2015;26(3):264-271.
- Brignone MS, Lanciotti A, Camerini S, De Nuccio C, Petrucci TC, Visentin S, Ambrosini E. MLC1 protein: a likely link between leukodystrophies and brain channelopathies. *Frontiers in cellular neuroscience* 2015;9:66.
- Bröker M, Emonet S, Fazio C, Jacobsson S, Koliou M, Kuusi M, Pace D, Paragi M, Pysik A, Simões MJ, Skoczynska A, Stefanelli P, Toropainen M, Taha M-K, Tzanakaki G. Meningococcal serogroup Y disease in Europe: continuation of high importance in some European regions in 2013. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2015;11(9):2281-286.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Brookman B, Butler O, Koch M, Noblett T, Örnemark U, Patriarca M, van Putten K, Robouch P. Proficiency testing in analytical chemistry, microbiology and laboratory medicine: discussions on current practice and future directions. *Accreditation and quality assurance* 2015;20:339–344.
- Brück K, Jager KJ, Doumoussi E, Kainz A, Nitsch D, Arnlov J, et al, Palmieri L, European CKD Burden Consortium. Methodology used in studies reporting chronic kidney disease prevalence: a systematic literature review. *Nephrology dialysis transplantation* 2015;30(4):6–16.
- Brück K, Stel VS, Gambaro G, Hallan S, Völzke H, Ärnlöv J, et al, Palmieri L, European CKD Burden Consortium. CKD prevalence varies across the European General Population. *Journal of the American Society of Nephrology* 2015;Epub 2015 Dec 23;http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2015050542.
- Bruno C, Bruni BM, Scodotto S, Comba P. Prevention of disease caused by fluoro-edenite fibrous amphibole: the way forward. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;51(2):90–92.
- Bruno C, Marsili D, Bruni BM, Comba P, Scodotto S. Prevenzione della patologia da fluoro-edenite: il modello Biancavilla. Percorsi di ricerca, interventi di sanità pubblica e di promozione della salute. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(5 Suppl 1):3–19.
- Bucciardini R, Fragola V, Abegaz T, Lucattini S, Halifom A, Tadesse E, Berhe M, Pugliese K, Binelli A, De Castro P, Terlizzi R, Fucili L, Di Gregorio M, Mirra M, Olivieri E, Teklu T, Zegeye T, Haile A, Vella S, Abraham L, Godefay H, CASA-project Health Facilities. Retention in care of adult HIV patients initiating antiretroviral therapy in Tigray, Ethiopia: a prospective observational cohort study. *PLoS One* 2015;10(9):e0136117.
- Buoncrisiano M, Nardone P, Lauria L, Spinelli A, Bucciarelli M, Galeone D. Gruppo OKkio alla SALUTE. In Italia diminuisce la prevalenza delle abitudini sedentarie dei bambini. *Epidemiologia & prevenzione* 2015;39(2):139.
- Buratti FM, Tesni E. Species- and congener-differences in microcystin-LR and -RR GSH conjugation in human, rat, and mouse hepatic cytosol. *Toxicology letters* 2015;232:133–140.
- Buttari B, Profumo E, Rigamò R. Cross-talk between red blood cells and the immune system and its impact on atherosclerosis. *BioMed research international* 2015;2015:616834.
- Buzzoni C, Crocetti E, De Angelis R, Dal Maso L, AIRTUM Working Group. La sopravvivenza per tumore in Italia nel periodo 2000-2007 è migliore rispetto alla media europea. *Epidemiologia & prevenzione* 2015;39(4):270.
- Cacciò SM, De Waele V, Widmer G. Geographical segregation of *Cryptosporidium parvum* multilocus genotypes in Europe. *Infection genetics and evolution* 2015;31:245–249.
- Cafaro A, Tripiciano A, Sgadari C, Bellino S, Picconi O, Longò O, Francavilla V, Buttà S, Titti F, Monini P, Ensoli F, Ensoli B. Development of a novel AIDS vaccine: the HIV-1 transactivator of transcription protein vaccine. *Expert opinion on biological therapy* 2015;15(Suppl):13–29.
- Calabrese M, Magliozzi R, Ciccarelli O, Geurts Jeroen JG, Reynolds R, Martin R. Exploring the origins of grey matter damage in multiple sclerosis. *Nature reviews. Neuroscience* 2015;16(3):147–158.
- Calabrese M, Reynolds R, Magliozzi R, Castellaro M, Morra A, Scalfari A, Farina G, Romualdi C, Gajofatto A, Pitteri M, Benedetti MD, Monaco S. Regional distribution and evolution of gray matter damage in different populations of multiple sclerosis patients. *PLoS One* 2015;10(8):e0135428.
- Calamandrei G, Alimonti A, Pino A, Chierotti F, Scattoni ML, Bocca B, Venerosi A. CROME-LIFE, un network mediterraneo per la salute e l'ambiente. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(10):11–14.
- Calizzani G, Candura F, Profili S, Lanzoni M, Liembruno GM, Grazzini G. Il programma nazionale plasma: una sfida per il futuro [abstract]. *Blood transfusion* 2015;13(2 Suppl):s160.
- Calizzani G, Delbò M, Grazzini G. Le ispezioni dei Blood Establishment nei Paesi terzi [abstract]. *Blood transfusion* 2015;13(2 Suppl):s198.
- Camerini S, Mauri P. The role of protein and peptide separation before mass spectrometry analysis in clinical proteomics. *Journal of chromatography A* 2015;1381:1–12.
- Camilli R, Vescio MF, Giuffrè M, Daprai L, Garlaschi ML, Cerquetti M, Pantosti A. Carriage of haemophilus influenzae is associated with pneumococcal vaccination in Italian children. *Vaccine* 2015;33(36):4559–4564.
- Camoni L, Boros S, Regine V, Santaquilani M, Ferri M, Pugliese L, Suligoi B. Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2014. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(9 Suppl 1):3–47.
- Camoni L, Raimondo M, Dorrucchi M, Regine V, Salfa MC, Suligoi B, CARPHA Study Group. Estimating minimum adult HIV prevalence: a cross-sectional study to assess the characteristics of people living with HIV in Italy. *AIDS research and human retroviruses* 2015;31(3):282–287.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Camoni L, Raimondo M, Regine V, Salfa MC, Suligoi B. Referents of HIV Surveillance System. Incidence of newly HIV diagnosed cases among foreign migrants in Italy: 2006-2013. *Journal of AIDS & clinical research* 2015;6(6):470.
- Campenni M, Manciocco A, Vitale A, Schino G. Exchanging grooming, but not tolerance and aggression in common marmosets (*Callithrix jacchus*). *American journal of primatology* 2015;77(2):222-228.
- Campione E, Medda E, Paternò EJ, Diluvio L, Ricosi I, Carboni I, Costanza G, Rossi P, Rapanotti C, Chimenti S, Bianchi L, Orlandi A. Chronically sun-damaged melanomas express low levels of nuclear glutathione-S-transferase-p: an epidemiological and clinicopathological study in Italy. *Acta dermato-venereologica* 2015;95(1):40-44.
- Canese R, Zoratto F, Altabella L, Porcari P, Mercurio L, de Pasquale F, Butti E, Martino G, Lacivita E, Leopoldo M, Laviola G, Adriani W. Persistent modification of forebrain networks and metabolism in rats following adolescent exposure to a 5-HT7 agonist. *Psychopharmacology* 2015;232(1):75-89.
- Canevelli M, Blasimme A, Vanacore N, Bruno G, Cesari M. From evidence to action: promoting a multidimensional approach to mild cognitive impairment [editorial]. *Journal of the American Medical Directors Association* 2015;16(8):710-711.
- Capoccia S, Berry A, Bellisario V, Panetta P, Raggi C, Ortona E, Aricò E, Proietti E, Giorgio M, Pelicci PG, Cirulli F. Isolation stress affects tumor progression through a BDNF-neuroendocrine axis in a mouse model of breast cancer [abstract]. *Psychoneuroendocrinology* 2015;61:50.
- Capoccia S, Berry A, Raggi C, Alleva E, Cirulli F. Convegno Stile di vita come fattore di rischio nella progressione del tumore al seno. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 15 maggio 2015. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(11):11-13.
- Capoccia S, Maccarinelli F, Buffoli B, Rodella LF, Cremona O, Arosio P, Cirulli F. Behavioral characterization of mouse models of neuroferritinopathy. *PLoS One* 2015;10(2):e0118990.
- Cappuccio FP, Ji C, Donfrancesco C, Palmieri L, Ippolito R, Vanuzzo D, Giampaoli S, Strazzullo P. Geographic and socioeconomic variation of sodium and potassium intake in Italy: results from the MINISAL-GIRCSI programme. *BMJ open* 2015;5(9):e007467.
- Caprari P, Bozzi C, Maffei L, Sorrentino F. Vasculopathy in thalassemia: new approaches to an old problem [abstract]. *Journal of vascular research* 2015;52(1 Suppl):59.
- Caprari P, Bozzi C, Panicale S, Caforio MP, Tarzia A, Luchetti L, Girelli G, Grazzini G. The storage alterations of red blood cells with hereditary spherocytosis: a rheological approach [abstract]. *Journal of vascular research* 2015;52(1 Suppl):27.
- Carannante A, De Carolis E, Vacca P, Vella A, Vocale C, De Francesco MA, Cusini M, Del Re S, Dal Conte I, Cristaudo A, Ober P, Sanguinetti M, Stefanelli P. Evaluation of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) for identification and clustering of *Neisseria gonorrhoeae*. *BMC microbiology* 2015;15:142.
- Carattoli A, Seiffert SN, Schwendener S, Perreten V, Endimiani A. Differentiation of IncL and IncM plasmids associated with the spread of clinically relevant antimicrobial resistance. *PLoS One* 2015;10(5):e0123063.
- Caravaggi P, Giacomozzi C, Leardini A. Foot joints mobility and plantar pressure in the normal foot [abstract]. *Gait and posture* 2015;42(3 Suppl):S61.
- Cardinale A, de Stefano MC, Mollinari C, Racaniello M, Garaci E, Merlo D. Biochemical characterization of sirtuin 6 in the brain and its involvement in oxidative stress response. *Neurochemical research* 2015;40(1):59-69.
- Cardines R, Daprai L, Giufrè M, Torresani E, Garlaschi ML, Cerquetti M. Genital carriage of the genus *Haemophilus* in pregnancy: species distribution and antibiotic susceptibility. *Journal of medical microbiology* 2015;64(7):724-730.
- Cardone M, Ikeda KN, Varano B, Gessani S, Conti L. HIV-1-induced impairment of dendritic cell cross talk with $\gamma\delta$ T Lymphocytes. *Journal of virology* 2015;89(9):4798-4808.
- Caroli S, Bottoni P, ed. Detection and quantification of residues and metabolites of medicinal products in environmental compartments, food commodities and workplaces. A review. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 2015;106:3-24.
- Carratù B, Boniglia C, Bortolin E, Gargiulo R, Giammarioli S, Mosca M. Quality and safety assessment of plant food supplements: the role of the Istituto Superiore di Sanità [abstract]. *EFSA journal* 2015;(1 Suppl):57.
- Carrozzi G, Sampaolo L, Bertozzi N, Bolognesi L, Zappa M, Giorgi Rossi P, Bietta C, Ferrante G, Masocco M, Salmaso S. Disuguaglianze e fattori comportamentali delle donne che non eseguono gli screening di prevenzione oncologica. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(2):i-ii.
- Carrozzi G, Sampaolo L, Bolognesi L, Balestra F, Bertozzi N, Sardonini L, Ferrante G, Masocco M, Gruppo tecnico PASSI. Chi svolge attività manuali adotta più spesso comportamenti a rischio. *Epidemiologia & prevenzione* 2015;39(1):65.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Carrozzini G, Sampaolo L, Bolognesi L, Bertozzi N, Sardonini L, Ferrante G, Quarchioni E, Masocco M, Gruppo tecnico PASSI, ed. Le difficoltà economiche continuano a influenzare la diagnosi precoce dei tumori del colon retto. *Epidemiologia & prevenzione* 2015;39(3):210.
- Castelli G, D'Angiò A, Grassi G, Costa V, Pasquini L, Tiberio R, Testa U, Tripodi M, Pelosi E. Human cord blood-derived hemogenic endothelium generates mast cells [letter]. *Blood cells molecules and diseases* 2015;54(2):195-197.
- Catalano L, Marano G, Piceini V, Faoco G, Pupella S, Liunbruno GM, Grazzini G. Produzione e consumo dei globuli rossi e del plasma per la produzione di medicinali plasmaderivati dal 2009 al 2014 [abstract]. *Blood transfusion* 2015;13(2 Suppl):s165.
- Cattaneo A, Patti P, Carletti C, Guiletti M, Muti V, Guiletti C, Knowles A, Follow-on Formula Research Group, Giusti A. Advertisements of follow-on formula and their perception by pregnant women and mothers in Italy. *Archives of disease in childhood* 2015;100(4):323-328.
- Cattaneo M, Pelosi E, Castelli G, Cerio AM, D'Angiò A, Porretti L, Rebulli P, Pavesi L, Russo G, Giordano A, Turri J, Cicconi L, Lo-Coco F, Testa U, Biunno I. A miRNA signature in human cord blood stem and progenitor cells as potential biomarker of specific acute myeloid leukemia subtypes. *Journal of cellular physiology* 2015;230(8):1770-1780.
- Cau Y, Fiorillo A, Mori M, Ilari A, Botta M, Lalle M. Molecular dynamics simulations and structural analysis of Giardia duodenalis 14-3-3 protein-protein interactions. *Journal of chemical information and modeling* 2015;55(12):2611-2622.
- Ceccanti M, Coccarello R, Carito V, Ciafrè S, Ferraguti G, Giacobuzzo G, Mancinelli R, Tirassa P, Chaldakov GN, Pascale E, Ceccanti M, Codazzo C, Fiore M. Paternal alcohol exposure in mice alters brain NGF and BDNF and increases ethanol-elicited preference in male offspring. *Addiction biology* 2015;Epub 2015 May 4: <http://dx.doi.org/10.1111/adb.12255>.
- Ceccarini A, Della Seta M. Report from MeSH Information Group updated MeSH: what's new for 2015. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries* 2015;11(1):39.
- Cecchetti S, Bortolomai I, Ferri R, Mercurio L, Canevari S, Podo F, Miotti S, Iorio E. Inhibition of phosphatidylcholine-specific phospholipase C interferes with proliferation and survival of tumor initiating cells in squamous cell carcinoma. *PLoS One* 2015;10(9):e0136120.
- Ceci C, Proietti Onori M, Macri S, Laviola G. Interaction between the endocannabinoid and serotonergic system in the exhibition of head twitch response in four mouse strains. *Neurotoxicity research* 2015;27(3):275-283.
- Censi F, Mattei E, Triventi M, Calcagnini G. L'importanza della regolamentazione delle app medicali. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(7-8):11-16.
- Centro nazionale malattie rare, Taruscio D, D'Angelo F, Gentile AE, Vanacore N, De Santis M, Scapinelli F, Taranto M, et al, ed. Conferenza di Consenso. Linee di indirizzo per l'utilizzo della medicina narrativa in ambito clinico-assistenziale, per le malattie rare e cronico-degenerative. Sanità. *Il Sole 24 ore* 2015;24 feb-2 mar 2015:3-24.
- Chen Y, De Bernardis F, Sandini S, Kauffman S, Tams RN, Bethea F, Reynolds TR. *Candida albicans* OPI1 regulates filamentous growth and virulence in vaginal infections, but not inositol biosynthesis. *PLoS One* 2015;10(1):e0116974.
- Cherubini F, Serio D, Fortuni S, Accuri G, Condò I, Ruffini A, Moiz S, Camerini S, Crescenzi M, Testi R, Malisan F. Src inhibitors modulate frataxin protein levels. *Human molecular genetics* 2015;24(15):4296-4305.
- Chianini F, Cosseddu GM, Steele PJ, Hamilton S, Hawthorn J, Siso S, Pang Y, Finlayson J, Eaton SL, Reid HW, Dagleish MP, Di Bari MA, D'Agostino C, Agrimi U, Terry L, Nonno R. Correlation between infectivity and disease associated prion protein in the nervous system and selected edible tissues of naturally affected scrapie sheep. *PLoS One* 2015;10(3):e0122785.
- Chiantore MV, Mangino G, Iuliano M, Zangrillo MS, De I. I. I. Vaccari G, Accardi R, Tommasino M, Fiorucci G, Romeo G. IFN- β antiproliferative effect and miRNA regulation in Human Papilloma Virus E6- and E7-transformed keratinocytes. *Cytokine* 2015;Epub 2015 Dec 31: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2015.12.014>.
- Chiantore MV, Mangino G, Zangrillo MS, Iuliano M, Affabris F, Fiorucci G, Romeo G. Role of the microenvironment in tumorigenesis: focus on virus-induced tumors. *Current medicinal chemistry* 2015;22(8):958-974.
- Chierichini A, Frassanito L, Vergari A, Santoprete S, Chiarotti F, Saccomanno MF, Milano G. The effect of norepinephrine versus epinephrine in irrigation fluid on the incidence of hypotensive/bradycardic events during arthroscopic rotator cuff repair with interscalene block in the sitting position. *Arthroscopy: the journal of arthroscopic and related surgery* 2015;31(5):800-806.
- Chimento A, Sirrianni R, Casaburi J, Zolea F, Rizza P, Avena P, Malivindi R, De Luca A, Campana C, Martire E, Domanico F, Fallo F, Carpinelli G, Cerquetti L, Amendola D, Stigliano A, Pezzi V. GPER agonist G-1 decreases adrenocortical carcinoma (ACC) cell growth *in vitro* and *in vivo*. *Oncotarget* 2015;6(22):19190-19203.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Chinello P, Cicalini S, Pichini S, Pacifici R, Tempestilli M, Cicini MP, Pucillo LP, Petrosillo N. Sildenafil and bosentan plasma concentrations in a human immunodeficiency virus-infected patient with pulmonary arterial hypertension treated with ritonavir-boosted protease inhibitor. *Infectious disease reports* 2015;7(1):5822.
- Chinello P, Cicalini S, Pichini S, Pacifici R, Tempestilli M, Cicini MP, Pucillo LP, Petrosillo N. Sildenafil and bosentan plasma concentrations in a human immunodeficiency virus-infected patient with pulmonary arterial hypertension treated with ritonavir-boosted protease inhibitor. *Infectious disease reports* 2015;7(1):5822.
- Chirapatpimol K, Shabestari MH, Lindgren RA, Smith LC, Annand JRM, Higinbotham DW, et al, Cisbani E, Cusanno F, Frullani S, Garibaldi F. Precision measurement of the p(e,e' p)P0 reaction at threshold. *Physical review letters* 2015;114(19):192503(6).
- Chirullo B, Ammendola S, Leonardi L, Falcini R, Petrucci P, Pistoia C, Vendetti S, Battistoni A, Pasquali P. Attenuated mutant strain of Salmonella Typhimurium lacking the ZnuABC transporter contrasts tumor growth promoting anti-cancer immune response. *Oncotarget* 2015;6(19):17648-17660.
- Chirullo B, Pesciaroli M, Drumo R, Ruggeri J, Razuoli E, Pistoia C, Petrucci P, Martinelli N, Cucco L, Moscati L, Amadori M, Magistrali C, Alborali GL, Pasquali P. Salmonella Typhimurium exploits inflammation to its own advantage in piglets. *Frontiers in microbiology* 2015;6:985.
- Chiudioni F, D'Angelo AM, Manes F, Marcheggiani S, Puccinelli C, Delibato E, Mancini L. Preliminary study on the interaction between bacterial enteric pathogens and aquatic macrophytes [abstract]. *EFSA journal* 2015;(1 Suppl):125.
- Ciammaruconi A, Buttinelli G, Midulla F, Anselmo AP, Nicolai A, Fortunato A, Paolozzi AM, Fillo S, Lista F, Stefanelli P. Draft genome sequence of Bordetella pertussis strain with the virulence-associated allelic variant ptxP3, isolated in Italy. *Genome announcements* 2015;3(5):e00944-15.
- Ciammaruconi A, Carannante A, Neri A, Fazio C, Fortunato A, Paolozzi AM, Vacca P, Fillo S, Lista F, Stefanelli P. Draft genome sequence of Neisseria gonorrhoeae sequence type 1407, a multidrug-resistant clinical isolate. *Genome announcements* 2015;3(4):e00903-15.
- Ciaralli L, Turco AC, Ciprotti M, Colabucci A, Di Gregorio M, Sorbo A. Honey as a material for proficiency testing. *Accreditation and quality assurance* 2015;20:359-365.
- Ciervo A, Mancini F, Di Bernardo F, Giammanco A, Vitale G, Dones P, Fasciana T, Quartaro P, Mazzola G, Rezza G. Louseborne relapsing fever in young migrants, Sicily, Italy, July-September 2015 [letter]. *Emerging infectious diseases* 2015;22(1):152-153.
- Cilli P, Minoprio A, Bossa C, Bignami M, Mazzei F. Formation and repair of mismatches containing ribonucleotides and oxidized bases at repeated DNA sequences. *Journal of biological chemistry* 2015;290(43):26259-26269.
- Ciofi Degli Atti M, Spila Alegiani S, Raschetti R, Arace P, Giusti A, Spiazzi R, Raponi M, APACHE Study Group. Surgical antibiotic prophylaxis in children: adherence to indication, choice of agent, timing, and duration. *European journal of clinical pharmacology* 2015;71(4):483-488.
- Clerici F, Ghiretti R, Di Pucchio A, Pomati S, Cucumo V, Marcone A, Vanacore N, Mariani C, Cappa SF. Construct validity of the free and cued selective reminding test (FCSRT) in older adults with memory complaints. *Journal of neuropsychology* 2015;Epub 2015 Nov 12: <http://dx.doi.org/10.1111/jnp.12087>.
- Clerici F, Ghiretti R, Di Pucchio A, Pomati S, Cucumo V, Marcone A, Vanacore N, Mariani C, Cappa SF. Construct validity of the free and cued selective reminding test in older adults with memory complaints. *Journal of neurophysiology* 2015;Epub 2015 Nov 12: <http://dx.doi.org/10.1111/jnp.12087>.
- Coccia EM, Battistini A. Early IFN type I response: learning from microbial evasion strategies. *Seminars in immunology* 2015;27(2):85-101.
- Cognetti G, Grossi L, Lucon A, Solimini R. Information retrieval for the Cochrane systematic reviews: the case of breast cancer surgery. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;51(1):34-39.
- Cognetti G, Poltronieri E. Convegno La documentazione scientifica per le professioni della salute. Condividere e certificare le conoscenze per l'appropriatezza degli interventi. Roma, Biblioteca Nazionale Centrale, 18 giugno 2015. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(7-8):7-10.
- Colabucci A, Sepe A, Ciprotti M, Ciaralli L. Ad hoc material for proficiency testing: freeze-dried liver. *Accreditation and quality assurance* 2015;20(5):367-372.
- Colaceci S, Giusti A, Chapin EM, Notarangelo M, De Angelis A, Vellone E, Alvaro R. The difficulties in antihypertensive drug prescription during lactation: is the information consistent? *Breastfeeding medicine* 2015;10(10):468-473.
- Colaceci S, Giusti A, De Angelis A, Della Barba MI, De Vincenti AY, Vellone E, Alvaro R. Medications, natural products and pharmacovigilance during breastfeeding. A mixed-methods study on women's opinions. *Journal of human lactation* 2015;Epub 2015 Dec 16: <http://dx.doi.org/10.1177/0890334415619746>.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Colone M, Angiolella L, Ponticelli GS, Di Vito M, Girolamo A, Stringaro A, Mondello F. Attività antimicrobica, immunostimolante e antinfiammatoria degli oli essenziali di lamiaceae. *Natural 1* 2015;15(143):54-57.
- Colone M, Stringaro A. Incremento dell'efficacia terapeutica degli oli essenziali in oncologia mediante i sistemi di drug delivery. *Tecniche mediche associate* 2015;(3):35-36.
- Colone M, Stringaro A. Nanomedicine and essential oils [abstract]. *Natural 1* 2015;15(147):62.
- Condello M, Multari G, Gallo FR, Arancia G, Meschini S. High-performance thin-layer chromatography for the evaluation of voacamine intracellular concentration related to its cytotoxic effect. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 2015;115:467-474.
- Condi ME, Bernardi L, Puccio G, Smirne N, Muraca MG, Curcio SAM, Colao R, Piscopo P, Gallo M, Frangipane F, Clodomiro A, Mirabelli M, Vasso F, Cupidi C, Torchia G, Di Lorenzo R, Mandich P, Confaloni A, Maletta R, Bruni AC. Homozygous carriers of APP A713T mutation in an autosomal dominant Alzheimer's disease family. *Neurology* 2015;84(22):2266-2273.
- Conte F, Giordano A, Tortora F, Caiazza G, Ladogana A, Tedeschi G, Tessitore A. Early-onset spastic paraparesis as presenting sign of familial Creutzfeldt-Jakob disease. *Parkinsonism & related disorders* 2015;21(12):1479-1480.
- Conti S, Minelli G, Ascoli V, Marinaccio A, Bonafede M, Manno V, Crialesi R, Straif K. Peritoneal mesothelioma in Italy: trends and geography of mortality and incidence. *American journal of industrial medicine* 2015;58(10):1050-1058.
- Coppola G, Bracaglia M, Di Lenola D, Di Lorenzo C, Serrao M, Parisi V, Di Renzo A, Martelli F, Fadda A, Schoenen J, Pierelli F. Visual evoked potentials in subgroups of migraine with aura patients. *Journal of headache and pain* 2015;16:92.
- Coppola G, Corso L, Di Renzo A, Fadda A, Martelli F, Di Lorenzo C, Parisi V, Schoenen J, Falsini B, Pierelli F. An abnormal transduction of the chromatic stimuli from the outer to the inner retinal layers may contribute to the mechanism of photophobia in migraine [abstract]. *Cephalalgia* 2015;35(6 Suppl):10.
- Coppola G, Di Renzo A, Ziccardi L, Martelli F, Fadda A, Manni G, Barboni P, Pierelli F, Sadun AA, Parisi V. Optical coherence tomography in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(8):e0134750.
- Cordeddu V, Yin JC, Gunnarsson C, Virtanen C, Drunat S, Lepri F, De Luca A, Rossi C, Ciolfi A, Pugh TJ, Bruxelles A, Priest JR, Pennacchio LA, Lu Z, Danesh A, Quevedo R, Hamid A, Martinelli S, Pantaleoni F, Gnazzo M, Daniele P, Lissewski C, Bocchinfuso G, Stella L, Odent S, Philip N, Faivre L, Vlekova M, Seemanova E, Digilio C, Zenker M, Zampino G, Verloes A, Dallapiccola B, Roberts AE, Cavé H, Gelb BD, Neel BG, Tartaglia M. Activating mutations affecting the Dbl homology domain of SOS2 cause Noonan syndrome. *Human mutation* 2015;36(11):1080-1087.
- Cortese S, Panai P, Arcieri R, Germinario EAP, Capuano A, Margari L, Chiarotti F, Curatolo P. Safety of methylphenidate and atomoxetine in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): data from the Italian National ADHD Registry. *CNS drugs* 2015;29(10):865-877.
- Costantini A, Grassi L, Picardi A, Brunetti S, Caruso R, Nanni MG, Bonetti L, de Feudis R, Barni S, Marchetti P. Awareness of cancer, satisfaction with care, emotional distress, and adjustment to illness: an Italian multicenter study. *Psycho-oncology* 2015;24(9):1088-1096.
- Costantino A, Spada E, Equestre M, Bruni R, Tritarelli E, Coppola N, Sagnelli C, Sagnelli E, Ciccaglione AR. Naturally occurring mutations associated with resistance to HCV NS5B polymerase and NS3 protease inhibitors in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C. *Virology journal* 2015;12:186.
- Costanzo V, Chericoni N, Amendola FA, Casula L, Muratori F, Scattoni ML, Apicella F. Early detection of autism spectrum disorders: from retrospective home video studies to prospective 'high risk' sibling studies. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2015;55:627-635.
- Crocetti F, Mallone S, Rohsahm TF, Gavin AT, Agius D, Ardanaz E, Chirilaque Lopez MD, Innos K, Minicozzi P, Borgognoni L, Pierannunzio D, Eisemann N, EURO CARE-5 Working Group. Survival of patients with skin melanoma in Europe increases further: results of the EURO CARE-5 study. *European journal of cancer* 2015;51:2179-2190.
- Cubadda F, D'Amato M, Mancini FR, Aureli F, Raggi A, Busani L, Mantovani A. Assessing human exposure to inorganic arsenic in high-arsenic areas of Latium: a biomonitoring study integrated with indicators of dietary intake. *Annali di igiene medicina preventiva e di comunità* 2015;27(1):39-51.
- Curceanu C, Piscicchia K, Bazzi M, Berucci C, Bosnar D, Bragadireanu AM, et al, Ghio F. Unprecedented studies of the low-energy negatively charged kaons interactions in nuclear matter by AMADEUS. *Acta physica polonica B* 2015;46(1):1-14.
- Curcio L, Sebastiani C, Ceccobelli S, Vaccari G, Pezzotti G, Lasagna E, Biagetti M. PRNP polymorphisms in four Italian sheep breeds. *Livestock science* 2015;181:38-42.
- D'Alessandro D, Napoli C, Nusca A, Bella A, Funari E. Human Tularemia in Italy. Is it a re-emerging disease? *Epidemiology and infection* 2015;143(10):2161-2169.

Rapporti ISTISAN 16/17

- D'Ambrosio A, Pontecorvo S, Colasanti T, Zamboni S, Francia A, Margutti P. Peripheral blood biomarkers in multiple sclerosis. *Autoimmunity reviews* 2015;14(12):1097-1110.
- D'Amore C, Trotta F, Da Cas R, Zocchetti C, Cocci A, Traversa G. Antihypertensive drug use during pregnancy: a population based study. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;51(3):236-243.
- D'Ancona F, Caporali MG, Del Manso M, Giambi C, Camilli R, D'Ambrosio F, Del Grosso M, Iannazzo S, Rizzuto E, Pantosti A. Invasive pneumococcal disease in children and adults in seven Italian regions after the introduction of the conjugate vaccine, 2008-2014. *Epidemiologia & prevenzione* 2015;39(4 Suppl 1):134-138.
- Davanzo F, Settini L, Celentano A, Giordano F, Lauria L, Molino L, Zuccoli ML, Giliotti B, Sesana F. Surveillance of hazardous exposures to liquid laundry detergent capsules in Italy: a preliminary evaluation of the impact of preventive measures [abstract]. *Clinical toxicology* 2015;53(1 Suppl):297.
- David Boarato E, Guimarães S, de Oliveira AP, Goulart de Oliveira-Sequeira TC, Nogueira Bittencourt G, Moraes Nardi AR, Martins Ribolla PE, Bueno Franco RM, Nilson B, Tosini F, Bella A, Pozio E, Cacciò SM. Molecular characterization of intestinal protozoa in two poor communities in the State of São Paulo, Brazil. *Parasites & vectors* 2015;8:103.
- Dazzi F, Picardi A, Orso L, Biondi M. Predictors of inpatient psychiatric admission in patients presenting to the emergency department: the role of dimensional assessment. *General hospital psychiatry* 2015;37(6):587-594.
- De Angelis A, Colaceci S, Giusti A, Vellone E, Alvaro R. Factors that condition the spontaneous reporting of adverse drug reactions among nurses: an integrative review. *Journal of nursing management* 2015;Epub 2015 May 14:<http://dx.doi.org/10.1111/jonm.12310>.
- De Angelis A, Giusti A, Colaceci S, Vellone E, Alvaro R. Nurses's reporting of suspected adverse drug reactions: a mixed-methods study. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;51(4):277-283.
- De Angelis F, Tosti ME, Capria S, Russo E, D'Elia GM, Annechini G, Stefanizzi C, Foà R, Pulsoni A. Risk of secondary hypogammaglobulinaemia after rituximab and fludarabine in indolent non-Hodgkin lymphomas: a retrospective cohort study. *Leukemia research* 2015;39(12):1382-1388.
- De Angelis R, Minicozzi P, Sant M, Dal Maso L, Brewster DH, Osca-Gelis G, Visser O, Maynadié M, Marcos-Gragera R, Troussard X, Agius D, Roazzi P, Meneghini E, Monnereau A, EURO CARE-5 Working Group. Survival variations by country and age for lymphoid and myeloid malignancies in Europe 2000–2007: results of EURO CARE-5 population-based study. *European journal of cancer* 2015;51:2254–2268.
- De Bernardis F, Arancia S, Sandini S, Graziani S, Norelli S. Studies of immune responses in Candida vaginitis. *Pathogens* 2015;4(4):697-707.
- De Castro P, Barbaro MC, Rossi AM. La salute è una questione di equilibrio. L'ISS al Festival della Scienza 2015 di Genova: un percorso in quattro tappe. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(12):14-16.
- De Castro P. Cooperazione Italia-Bolivia per la salute pubblica. L'Istituto Superiore di Sanità a La Paz. Un percorso di collaborazione con il Ministero della Salute della Bolivia. *La cooperazione italiana informa* 2015;5(1):26-29.
- De Castro P. Focus on training. *European science editing* 2015;41(2):46.
- De Cesare A, Krishnamani K, Parisi A, Ricci A, Luzzi I, Barco L, Lucchi A, Miccolupo A, Manfreda G. Comparison between Salmonella enterica serotype enteritidis genotyping methods and phage type. *Journal of clinical microbiology* 2015;53(9):3021-3031.
- De Felice A, Ricceri L, Venerosi A, Chiarotti F, Calamandrei G. Multifactorial origin of neurodevelopmental disorders: approaches to understanding complex etiologies. *Toxics* 2015;3:89-129.
- De Felice A, Scattoni ML, Ricceri L, Calamandrei G. Prenatal exposure to a common organophosphate insecticide delays motor development in a mouse model of idiopathic autism. *PLoS One* 2015;10(3):e0121663.
- De Felip E, Abballe A, Albano FL, Battista T, Carraro V, Conversano M, Franchini S, Giambanco L, Iacovella N, Ingelido AM, Maiorana A, Maneschi F, Marra V, Mercurio A, Nale R, Nucci B, Panella V, Pirola F, Porpora MG, Procopio E, Suma N, Valentini S, Valsenti L, Vecchiè V. Current exposure to PFOS and PFOA of Italian women of reproductive age: a human biomonitoring study. *Chemosphere* 2015;137:1-8.
- De Filippis B, Chiodi V, Adriani W, Lacivita E, Mallozzi C, Leopoldo M, Domenici MR, Fuso A, Laviola G. Long-lasting beneficial effects of central serotonin receptor 7 stimulation in female mice modeling Rett syndrome. *Frontiers in behavioral neuroscience* 2015;9:86.
- De Filippis B, Musto M, Altabella L, Romano E, Canese R, Laviola G. Deficient purposeful use of forepaws in female mice modelling Rett syndrome. *Neural plasticity* 2015;2015:326184.
- De Filippis B, Valenti D, Chiodi V, Ferrante A, de Bari L, Fiorentini C, Domenici MR, Ricceri L, Vacca RA, Fabbri A, Laviola G. Modulation of Rho GTPases rescues brain mitochondrial dysfunction, cognitive deficits and aberrant synaptic plasticity in female mice modeling Rett syndrome. *European neuropsychopharmacology* 2015;25(6):889-901.

Rapporti ISTISAN 16/17

- De Filippis B, Valenti D, de Bari L, De Rasmio D, Musto M, Fabbri A, Ricceri L, Fiorentini C, Laviola G, Vacca RA. Mitochondrial free radicals overproduction due to respiratory chain impairment in brain of a mouse model of Rett syndrome. Protective effect of CNF1. *Free radical biology and medicine* 2015;83:167-177.
- De Liberato C, Magliano A, Farina F, Toma L. Recent entomological enquiry on mosquito fauna in Circeo National Park. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;51(3):224-228.
- De Luca C, Guadagni F, Sinibaldi-Vallebona P, Sentinelli S, Gallucci M, Hoffmann A, Schumann GG, Spadafora C, Sciamanna I. Enhanced expression of LINE-1-encoded ORF2 protein in early stages of colon and prostate transformation. *Oncotarget* 2015;Epub 2015 Dec 26:https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.6767.
- De Medici D, Kuchta T, Knuttson R, Angelov A, Auricchio B, Barbanera M, Diaz-Amigo C, Fiore A, Kudirkienė E, Höhl A, Horvatek Tomić D, Gotcheva V, Pöpping B, Prukner-Radovčić E, Scaramagli S, Siekel P, To Kim A, Wagner M. Rapid methods for quality assurance of foods: the next decade with Polymerase Chain Reaction (PCR)-based food monitoring. *Food analytical methods* 2015;8(2):255-271.
- De Nicola L, Donfrancesco C, Minutolo R, Lo Noce C, Palmieri L, De Curtis A, Iacoviello L, Zoccali C, Gesualdo L, Conte G, Vanuzzo D, Giampaoli S, ANMCO-SIN Research Group. Prevalence and cardiovascular risk profile of chronic kidney disease in Italy: results of the 2008-12 National Health Examination Survey. *Nephrology dialysis transplantation* 2015;30(5):806-814.
- De Nuccio C, Bernardo A, Cruciani C, De Simone R, Visentin S, Minghetti L. Peroxisome proliferator activated receptor- γ agonists protect oligodendrocyte progenitors against tumor necrosis factor- α -induced damage: effects on mitochondrial functions and differentiation. *Experimental neurology* 2015;271:506-514.
- De Santo NG, Bonsignore LT, De Santo LS, Macri S, Farisco M, Petrini C, Alleva E. Stati di minima coscienza. Un problema emergente di sanità pubblica. *L'Acropoli* 2015;16(1):78-84.
- De Simone R, Ajmone-Cat MA, Pandolfi M, Bernardo A, De Nuccio C, Minghetti L, Visentin S. The mitochondrial uncoupling protein-2 is a master regulator of both M1 and M2 microglial responses. *Journal of neurochemistry* 2015;135(1):147-156.
- de Turrís V, Teloni R, Chiani P, Bromuro C, Mariotti S, Pardini M, Nisini R, Torosantucci A, Gagliardi MC. Candida albicans targets a lipid raft/Dectin-1 platform to enter human monocytes and induce antigen specific T cell responses. *PLoS One* 2015;10(11):e0142531.
- de Waure C, Poscia A, Virdis A, Di Pietro ML, Ricciardi W. Study population, questionnaire, data management and sample description. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;51(2):96-98.
- Dégano IR, Subirana I, Torre M, Grau M, Vila J, Fusco D, Kirchberger I, Ferrières J, Malmivaara A, Azevedo A, Meisinger C, Bongard V, Farmakis D, Davoli M, Häkkinen U, Araújo C, Lekakis J, Elosua R, Marrugat J, EURHOBOP investigators. A European benchmarking system to evaluate in-hospital mortality rates in acute coronary syndrome: the EURHOBOP project. *International journal of cardiology* 2015;182:509-516.
- Degteva MO, Shagina NB, Shishkina EA, Vozilova AV, Volchkova AY, Vorobiova MI, Wieser A, Fattibene P, Della Monaca S, Ainsbury EA, Moquet J, Anspaugh LR, Napier BA. Analysis of EPR and FISH studies of radiation doses in persons who lived in the upper reaches of the Techa river. *Radiation and environmental biophysics* 2015;54(4):433-444.
- Del Grosso M, Kärki T, D'Ancona F, Pantosti A. Decrease of vancomycin resistance in *Enterococcus faecium* from bloodstream infections in Italy from 2003 to 2013. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2015;59(6):3690-3691.
- Della Seta M. Report on Special Interest Group on MeSH. EAHIL + ICAHIS + ICLC Workshop. Edinburgh, June 11th 2015. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries* 2015;11(3):61-63.
- Delogo R, Ianiro G, Camilloni B, Fiore L, Ruggeri FM. Unexpected spreading of G12P[8] rotavirus strains among young children in a small area of central Italy. *Journal of medical virology* 2015;87(8):1292-1302.
- Delogo R, Ianiro G, Ruggeri FM, Fiore L, RotaNet-Italy Study Group. The Italian RotaNet surveillance program, 2007-2014: detection of the emerging genotype G12 [abstract]. *Virologia* 2015;18(1):208-209.
- D'Errigo P, Seccareccia F, Tamburino C, Barbanti M, Ranucci M, Onorati F, Covello RD, Santini F, Rosato S, Santoro G, Grossi C. Transfemoral transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with aortic stenosis at intermediate surgical risk: 12-month results: from the OBSERVANT study [abstract]. *JACC. Cardiovascular interventions* 2015;8(2 Suppl):S7.
- D'Ettore G, Ceccarelli G, Andreotti M, Selvaggi C, Giustini N, Serafino S, Schietroma I, Nunnari G, Antonelli G, Vullo V, Scagnolari C. Analysis of Th17 and Tc17 frequencies and antiviral defenses in gut-associated lymphoid tissue of chronic HIV-1 positive patients. *Mediators of inflammation* 2015;2015:395484.
- Devleeschauwer B, Praet N, Speybroeck N, Torgerson PR, Haagsma JA, De Smet K, Murrell KD, Pozio E, Dorny P. The low global burden of trichinellosis: evidence and implications. *International journal for parasitology* 2015;45(2-3):95-99.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Dhar BC, Cimarelli L, Singh KS, Brandi L, Brandi A, Puccinelli C, Marcheggiani S, Spurio R. Molecular detection of a potentially toxic diatom species. *International journal of environmental research and public health* 2015;12(5):4921-4941.
- D'Hollander W, Herzke D, Huber S, Hajslova J, Pulkrabova J, Brambilla G, De Filippis SP, Bervoets L, de Voogt P. Occurrence of perfluorinated alkylated substances in cereals, sweets, and fruit items collected in four European countries. *Chemosphere* 2015;129:179-185.
- Di Bari M, Tombolillo V, Conte C, Castigli E, Sciacaluga M, Iorio E, Carpinelli G, Rycordi R, Fiore M, Degrossi F, Tata AM. Cytotoxic and genotoxic effects mediated by M2 muscarinic receptor activation in human glioblastoma cells. *Neurochemistry international* 2015;90:261-270.
- Di Bartolo I, Angeloni G, Ponterio E, Ostanello F, Ruggeri FM. Detection of hepatitis E virus in pork liver sausages. *International journal of food microbiology* 2015;193:29-33.
- Di Bartolo I, Angeloni G, Tofani S, Monini M, Ruggeri FM. Infection of farmed pigs with porcine kobuviruses in Italy. *Archives of virology* 2015;160(6):1533-1536.
- Di Bartolo I, Pavoni E, Tofani S, Consoli M, Galuppini E, Losio MN, Ruggeri FM, Varisco G. Waterborne norovirus outbreak during a summer excursion in Northern Italy. *New microbiologica* 2015;38(1):109-112.
- Di Bartolo I, Ponterio E, Angeloni G, Morandi F, Ostanello F, Nicoloso S, Ruggeri FM. Presence of hepatitis E virus in a red deer (*Cervus elaphus*) population in central Italy. *Transboundary and emerging diseases* 2015;Epub 2015 Apr 19:<http://dx.doi.org/10.1111/tbed.12353>.
- Di Battista ME, Rubino A, Valente M, Giustini P, Vanacore N, Mecco G. Is cognitive stability in Parkinson's disease a predictable phenomenon? A five-year follow-up study. *Journal of neural transmission* 2015;122(12):1703-1706.
- Di Bonito P, Della Libera S, Petricca S, Iaconelli M, Accardi L, Muscillo M, La Rosa G. Frequent and abundant Merkel cell polyomavirus detection in urban wastewaters in Italy. *Food and environmental virology* 2015;7(1):1-6.
- Di Bonito P, Della Libera S, Petricca S, Iaconelli M, Sanguinetti M, Graffeo R, Accardi L, La Rosa G. A large spectrum of alpha and beta papillomaviruses are detected in human stool samples. *Journal of general virology* 2015;96(Pt 3):607-613.
- Di Bonito P, Ridolfi B, Columba-Cabezas S, Giovannelli A, Chiozzini C, Manfredi F, Anticoli S, Arenaccio C, Federico M. HPV-E7 delivered by engineered exosomes elicits a protective CD8+ T cell-mediated immune response. *Viruses* 2015;7(3):1079-1099.
- Di Ciaccio P, Carella C, Mareri M, Pisanu S, Ferraro C, Nanni Costa A. Le attività internazionali del CNT: quali ricadute per la rete italiana? [proceedings]. *Trapianti* 2015;19(4):148-150.
- Di Consiglio E, Pomponio G, Turco L, Gemma S, Vichi S, Testai E. Come migliorare il valore predittivo degli studi *in vitro* per la valutazione degli effetti di sostanze chimiche: il progetto europeo PREDICT-IV. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(10):3-8.
- Di Donato G, Riccardi G, D'Agostino C, Torriani F, Pocchiari M, Nonno R, Agrimi U, Di Bari MA. Preliminary study of Alzheimer's disease transmission to bank vole [abstract]. *Prion* 2015;9(1 Suppl):S29-S30.
- Di Felice G, Barletta B, Bonura A, Butteroni C, Corinti S, Colombo P. Nanoparticles adjuvants in allergology: new challenges and pitfalls. *Current pharmaceutical design* 2015;21(29):4229-4239.
- Di Fiandra T, Canevelli M, Di Pucchio A, Vanacore N, Italian Dementia National Plan Working Group. The Italian Dementia National Plan. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;51(4):261-264.
- Di Franco M, Gambardella L, Di Lollo AC, Malorni W, Valesini G, Straface E. Possible implication of red blood cells in the prothrombotic risk in early rheumatoid arthritis [letter]. *Journal of rheumatology* 2015;42(7):1352-1354.
- Di Gennaro G, D'Aniello A, De Risi M, Grillea G, Quarato P, Mascia A, Grammaldo LG, Casciato S, Morace R, Esposito V, Picardi A. Temporal pole abnormalities in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: clinical significance and seizure outcome after surgery. *Seizure - European journal of epilepsy* 2015;32:84-91.
- Di Giacomo R, Cianetti L, Caputo V, La Torraca I, Piemonte F, Ciolfi A, Petrucci S, Carta C, Mariotti P, Leuzzi V, Valente EM, D'Amico A, Bentivoglio AR, Bertini E, Tartaglia M, Zampino G. Protracted late infantile ceroid lipofuscinosis due to TPP1 mutations: clinical, molecular and biochemical characterization in three sibs. *Journal of the neurological sciences* 2015;356(1-2):65-71.
- Di Lonardo A, Nasi S, Pulciani S. Cancer: we should not forget the past. *Journal of cancer* 2015;6(1):29-39.
- Di Muccio T, Scalone A, Bruno A, Marangi M, Grande R, Armignacco O, Gradoni L, Gramiccia M. Epidemiology of imported leishmaniasis in Italy: implications for a European endemic country. *PLoS One* 2015;10(6):e0129418.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Di Napoli A, Scalmana S, Franco F, Di Lallo D, Lacorte E, Vanacore N. Prevalence of Parkinsonism estimated using the drug prescription archive: a possible method to estimate the prevalence of a chronic neurological disease? *Journal of neural transmission* 2015;Epub 2015 Dec 19: <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-015-1497-y>.
- Di Paola L, Giuliani A. Protein contact network topology: a natural language for allostery. *Current opinion in structural biology* 2015;31:43-48.
- Di Paola L, Platania CB, Oliva G, Setola R, Pascucci F, Giuliani A. Characterization of protein-protein interfaces through a protein-contact-network approach. *Frontiers in bioengineering and biotechnology* 2015;3:170.
- Di Pasquale A, Morino S, Loreti S, Bucci E, Vanacore N, Antonini G. Peripheral nerve ultrasound changes in CIDP and correlations with nerve conduction velocity. *Neurology* 2015;84(8):803-809.
- Di Pasquale S, De Medici D. Performance evaluation of an Italian reference method, the ISO reference method and a chromogenic rapid method for the detection of E. coli and coliforms in bottled water. *Food analytical methods* 2015;Epub 2015 Apr 12: <http://dx.doi.org/10.1007/s12161-015-0154-2>.
- Di Pietro ML, Bellantone R, Pacifici R, Ricciardi W. The Sportello Salute Giovani project: habits, lifestyles, risk behaviours of Italian university students and future perspectives. Preface. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;51(2):93-95.
- Di Salvio M, Piccinni V, Gerbino V, Mantoni F, Camerini S, Lenzi J, Rosa A, Chellini L, Loreni F, Carri MT, Bozzoni I, Cozzolino M, Cestra G. Pur-alpha functionally interacts with FUS carrying ALS-associated mutations. *Cell death and disease* 2015;6(10):e1943.
- Di Vito M, Bellardi MG, Mondello F, ed. III Congresso Nazionale della Società Italiana per la Ricerca sugli Oli Essenziali. Roma 6-7-8 novembre 2015. Riassunti [proceedings]. *Tecniche mediche associate* 2015;1(3):4-63.
- Di Vito M, Campagna P, Girolamo A, Mondello F, ed. 2° Congresso nazionale della Società Italiana per la Ricerca sugli Oli Essenziali (SIROE): attualità e prospettive future. *L'Aromatario* 2015;18:26-27.
- Di Vito M, Girolamo A, Mondello F. Gli oli essenziali: antimicrobici promettenti per combattere le infezioni nosocomiali farmacoresistenti. *Tecniche mediche associate* 2015;1(2):29-31.
- Di Vito M, Monaco M, Giufrè M, Girolamo A, Mondello F. Comparative evaluation of the antimicrobial activity of some essential oils against multi-resistant bacteria of clinical origin [abstract]. *Natural 1* 2015;(Nov):63.
- Di Vito M, Monaco M, Giufrè M, Girolamo A, Mondello F. Valutazione comparativa dell'attività antimicrobica di alcuni oli essenziali nei confronti di batteri multiresistenti di origine clinica. *Tecniche mediche associate* 2015;1(3):39-40.
- Di Vito M, Sclocchi MC, Girolamo A, Mondello F. Application of essential oils in cultural heritage: state of the art [abstract]. *Natural 1* 2015;(Nov):58.
- Di Vito M, Sclocchi MC, Girolamo A, Mondello F. Applicazione degli oli essenziali nei beni culturali: stato dell'arte. *Tecniche mediche associate* 2015;1(3):11-13.
- Dileone M, Ranieri F, Florio L, Capone F, Musumeci G, Leoni C, Mordillo-Mateos L, Tartaglia M, Zampino G, Di Lazzaro V. Differential effects of HRAS mutation on LTP-like activity induced by different protocols of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Brain stimulation* 2015;9(1):33-38.
- Donati S, Buonerisiano M, Maraschini A. La sorveglianza della mortalità materna in Italia: validazione del progetto pilota e prospettive future. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(6):7-9.
- Donati S. Una riflessione sui conflitti di interesse di natura ideologica e religiosa in ambito riproduttivo. *Ricerca & pratica* 2015;31(6):259-261.
- Dong C, Corsetti S, Passeri D, Rossi M, Carafà M, Pantanella F, Rinaldi F, Ingallina C, Sorbo A, Marianecchi C. Visualization and quantification of magnetic nanoparticles into vesicular systems by combined atomic and magnetic force microscopy. *AIP Conference proceedings* 2015;1667:020011.
- D'Orazio M, Mastropasqua MC, Cerasi M, Pacello F, Consalvo A, Chirullo B, Mortensen B, Skaar EP, Ciavardelli D, Pasquali P, Battistoni A. The capability of *Pseudomonas aeruginosa* to recruit zinc under conditions of limited metal availability is affected by inactivation of the ZnuABC transporter. *Metallomics* 2015;7(6):1023-1035.
- Dotrucci M, Colarusso L, Regine V, Di Giambenedetto S, Di Perri G, Castelli F, Camoni L, Calamo A, Giuliani M, Bellocco R, Farchi F, Zaccarelli M, Suligoi B. Combined Antiretroviral Therapy (cART) reduces AIDS-related and non-AIDS-related mortality: a temporal analysis from Time of Seroconversion (SC). *Journal of AIDS & clinical research* 2015;6:11.
- Dragone R, Cheng R, Grasso G, Frazzoli C. Diuron in water: functional toxicity and intracellular detoxification patterns of active concentrations assayed in tandem by a yeast-based probe. *International journal of environmental research and public health* 2015;12(4):3731-3740.
- Dragoni F, Chiarotti F, Lombardi L, Iori AP, Cafolla A. Anticoagulant therapy with rivaroxaban in a young patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [letter]. *Clinical case reports* 2015;3(10):790-792.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Drigo I, Mazzolini E, Bacchin C, Tonon E, Puiatti C, Bano L, Spigaglia P, Barbanti F, Agnoletti F. Molecular characterization and antimicrobial susceptibility of *Clostridium difficile* isolated from rabbits raised for meat production. *Veterinary microbiology* 2015;181(3-4):303-307.
- Dupuis ML, Fiori V, Soriani A, Ricci B, Moricoli D, Dominici S, Ascione A, Santoni A, Magnani M, Cianfriglia M. The human antibody fragment DIATHIS1 specific for CEACAM1 enhances natural killer-cell cytotoxicity against melanoma cell lines *in vitro*. *Journal of immunotherapy* 2015;38(9):357-370.
- Durando P, Orsi A, Alicino C, Tinteri C, Di Bella A, Parodi MC, Marchese A, Gritti PR, Fontana S, Rota MC, Scaturro M, Ricci ML. A fatal case of nosocomial Legionnaires' disease: implications from an extensive environmental investigation and isolation of the bacterium from blood culture [letter]. *Infection control and hospital epidemiology* 2015;36(12):1483-1485.
- Ensolì F, Cafaro A, Casabianca A, Tripiciano A, Bellino S, Longo O, Francavilla V, Picconi O, Sgadari C, Moretti S, Pavone Cossut MR, Arancio A, Orlandi C, Sernicola L, maggiorella MT, Paniccia G, Mussini C, Lazzarin A, Sighinolfi L, Palamara G, Gori A, Angarano G, Di Pietro M, Galli M, Mercurio VS, Castelli F, Di Perri G, Monini P, Magnani M, Garaci E, Ensolì B. HIV-1 Tat immunization restores immune homeostasis and attacks the HAART-resistant blood HIV DNA: results of a randomized phase II exploratory clinical trial. *Retrovirology* 2015;12(1):33.
- Escobedo AA, Almirall P, Cimerman S, Lalle M, Pacheco F, Acanda CZ, Sánchez N. Chloroquine: an old drug with new perspective against giardiasis. *Recent patents on anti-infective drug discovery* 2015;10(2):1-8.
- Etna MP, Giacomini E, Pardini M, Severa M, Bottai D, Cruciani M, Rizzo F, Calogero R, Brosch R, Coccia EM. Impact of mycobacterium tuberculosis RD1-locus on human primary dendritic cell immune functions. *Scientific reports* 2015;5:17078.
- Fabbi A, Cori S, Zanetti C, Guidotti M, Sargiacomo M, Loizzo S, Fiorentini C. Cell-to-cell propagation of the bacterial toxin CNF1 via extracellular vesicles: potential impact on the therapeutic use of the toxin. *Toxins* 2015;7(11):4610-4621.
- Fabiani M, Bella A, Rota MC, Clagnan E, Gallo T, D'Amato M, Pezzotti P, Ferrara L, Demicheli V, Martinelli D, Prato R, Rizzo C. A/H1N1 pandemic influenza vaccination: a retrospective evaluation of adverse maternal, fetal and neonatal outcomes in a cohort of pregnant women in Italy. *Vaccine* 2015;33(19):2240-2247.
- Faccini M, Cantoni S, Ciconali G, Filipponi MT, Mainardi G, Marino A, Senatore S, Codecasa LR, Ferrarese M, Gesu G, Mazzola E, Filia A. Tuberculosis-related stigma leading to an incomplete contact investigation in a low-incidence country. *Epidemiology and infection* 2015;143(13):2841-2848.
- Faccini M, Cantoni S, Ciconali G, Filipponi MT, Mainardi G, Marino AF, Senatore S, Codecasa LR, Ferrarese M, Gesu G, Filia A. Tuberculosis-related stigma leading to an incomplete contact investigation in a low-incidence country. *Epidemiology and infection* 2015;143(13):2841-2848.
- Faggiano F, Pirastu R, Allara E, Falcone M, Ferrante G, Pacelli B, Schifano P, Senore C, Serinelli M. Alimentazione e salute nell'era della globalizzazione. *Epidemiologia & prevenzione* 2015;39(5-6):278.
- Faggiano F, Pirastu R, Allara E, Falcone M, Ferrante G, Pacelli B, Schifano P, Senore C, Serinelli M. L'epidemiologia e la prevenzione ai tempi del Piano nazionale di prevenzione 2014-1018. *Epidemiologia & prevenzione* 2015;39(3):154-156.
- Fagnani C, Neale Michael C, Nisticò L, Stazi MA, Ricigliano VAG, Buscarinu MC, Salvetti M, Ristori G. Twin studies in multiple sclerosis: a meta-estimation of heritability and environmentality. *Multiple sclerosis journal* 2015;21(11):1404-1413.
- Fagnani C, Toccaceli V, Delfino D, Medda E, Stazi MA. Determinanti del comportamento alimentare: il contributo degli studi sui gemelli. *Epidemiologia & prevenzione* 2015;39(5-6):350-359.
- Fais S. Evidence-based support for the use of proton pump inhibitors in cancer therapy. *Journal of translational medicine* 2015;13(1):368.
- Falchi M, Varicchio L, Martelli F, Masiello F, Federici G, Zingariello M, Girelli G, Whitsett C, Petricoin EF, Moestrup KS, Zeuner A, Migliaccio AR. Dexamethasone targeted directly to macrophages induces macrophage niches that promote erythroid expansion. *Haematologica* 2015;100(2):178-187.
- Falcone E, Busi C, Lavazza A, Monini M, Bertoletti M, Canelli E, Vignolo E, Ruggeri FM, Boniotti MB. Molecular characterization of avian rotaviruses circulating in Italian poultry flocks. *Avian pathology* 2015;44(6):509-515.
- Famele M, Ferranti C, Abenavoli C, Palleschi L, Mancinelli R, Draisci R. The chemical components of electronic cigarette cartridges and refill fluids: review of analytical methods. *Nicotine & tobacco research* 2015;17(3):271-279.
- Famele M, Ferranti C, Palleschi L, Abenavoli C, Fidente RM, Pezzolato M, Botta M, Bozzetta E, Draisci R. Quantification of natural and synthetic glucocorticoids in calf urine following different growth-promoting prednisolone treatments. *Steroids* 2015;104:196-202.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Fanelli C, Cisbani E, Del Dotto A. A novel robust and efficient algorithm for charge particle tracking in high background flux [proceedings]. *Journal of physics: Conference series* 2015;608(1):012053.
- Fanelli C, Cisbani E, Hamilton DJ, Salmé G, Wojtsekhowski BB, Ahmidouch A, et al. Polarization transfer in wide-angle Compton scattering and single-pion photoproduction from the proton. *Physical review letters* 2015;115(15):152001.
- Fantauzzi A, Floridia M, Falasca F, Spanedda P, Turriziani O, Vullo V, Mezzaroma I. Backbone switch to abacavir/lamivudine fixed-dose combination: implications for antiretroviral therapy optimization. *New microbiologica* 2015;38(4):531-540.
- Farina B, Pupella S, Vaselli GM, Marano G, Catalano L, Calteri D, Grazzini G. Percorso di autorizzazione e accreditamento dei servizi trasfusionali e unità di raccolta: input sugli assetti organizzativi [abstract]. *Blood transfusion* 2015;13(2 Suppl):s201-s202.
- Farkas T, Singh A, Le Guyader FS, La Rosa G, Saif LJ, McNeal M. Multiplex real-time RT-PCR for the simultaneous detection and quantification of GI, GII and GIV noroviruses. *Journal of virological methods* 2015;223:109-114.
- Fassone G, Lo Reto F, Foggetti P, Santomassimo C, D'Onofrio MR, Ivaldi A, Liotti G, Trincia V, Picardi A. A content validity study of AIMIT (Assessing Interpersonal Motivation in Transcripts). *Clinical psychology and psychotherapy* 2015;Epub 2015 May 20;http://dx.doi.org/10.1002/cpp.1960.
- Fazio C, Neri A, Renna G, Vacca P, Antonetti R, Barbui AM, Daprai L, Lanzafame P, Rossi L, Santino I, Tascini C, Vocale C, Stefanelli P. Persistent occurrence of serogroup Y/sequence type (ST)-23 complex invasive meningococcal disease among patients aged five to 14 years, Italy, 2007 to 2013. *Eurosurveillance* 2015;20(45):11-16.
- Fedele G, Sanseverino I, D'Agostino K, Schiavoni I, Loch C, Horenstein AL, Malavasi F, Ausiello CM. Unconventional, adenosine-producing suppressor T cells induced by dendritic cells exposed to BPZE1 pertussis vaccine. *Journal of leukocyte biology* 2015;98(4):631-639.
- Felli N, Errico MC, Pedini F, Petrimi M, Puglisi R, Bellenghi M, Boe A, Felicetti F, Mattia G, De Feo A, Bottero L, Tripodo C, Carè A. AP2a controls the dynamic balance between miR-126&126* and miR-221&222 during melanoma progression. *Oncogene* 2015;Epub 2015 Oct 5;http://dx.doi.org/10.1038/onc.2015.357.
- Ferdous M, Zhou K, Mellmann A, Morabito S, Croughs PD, de Boer RF, Kooistra-Smid AMD, Rossen JWA, Friedrich AW. Is Shiga toxin-negative Escherichia coli O157:H7 enteropathogenic or enterohemorrhagic Escherichia coli? Comprehensive molecular analysis using whole-genome sequencing. *Journal of clinical microbiology* 2015;53(11):3530-3538.
- Fernández AF, Bayón GF, Urdinguio RG, Toriño EG, García MG, Carella A, et al, Fagnani C, Medda E, Toccaceli V, Brescianini S, Nisticò L, Stazi MA. H3K4me1 marks DNA regions hypomethylated during aging in human stem and differentiated cells. *Genome research* 2015;25(1):27-40.
- Ferrante A, De Nuccio C, Peponi R, Visentin S, Martire A, Bernardo A, Minghetti L, Popoli P. Stimulation of adenosine A2A receptor reduces intracellular cholesterol accumulation and rescues mitochondrial abnormalities in human neural cell models of Niemann-Pick C1. *Neuropharmacology* 2015;103:155-162.
- Ferrante G, Quarehioni E, Masocco M, Contoli B, Possenti V, Minardi V, Penna L, Ramigni M, Carrozzi G, Vasselli S. Gruppo tecnico PASSI, ed. Il bersaglio del Piano nazionale della prevenzione. *Epidemiologia & prevenzione* 2015;39(2):140.
- Ferrelli RM, De Santis M, Gentile AE, Taruscio D. Exploring the usability of EUCERD core indicators for rare diseases. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;51(4):342-345.
- Ferrelli RM. Cohesión social como base para políticas públicas orientadas a la equidad en salud: reflexiones desde el Proyecto EUROsociAL. *Revista panamericana de salud pública-Pan American journal of public health* 2015;38(4):272-277.
- Ferrelli RM. Cohesión social y equidad en salud. Programa EUROsociAL. *Artículos y entrevistas* 2015;(Julio);24/07/2015.
- Ferrelli RM. Pro e contro del TTIP: potenziali implicazioni per salute pubblica. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(06):15-16.
- Ferrini AM, Agrimi U, Appicciafuoco B, Borroni R, Ciccaglioni G, Galati F, Massaro MR, Patriarca M. PT as a tool to point out criticalities in the strategy for control of antibiotic residues in milk: the Italian experience. *Accreditation and quality assurance* 2015;20:267-272.
- Ferro V, D'Alfonso Y, Vamacore N, Rossi R, Deidda A, Giglioni E, Reale A, Raucci U. Inflatable bouncer-related injuries to children: increasing phenomenon in Pediatric Emergency Department, 2002-2013. *European journal of pediatrics* 2015;Epub 2015 Oct 31;http://dx.doi.org/10.1007/s00431-015-2659-5.
- Fichi G, Stefanelli S, Pagani A, Luchi S, De Gennaro M, Gómez-Morales MA, Selmi M, Rovai D, Mari M, Fischetti R, Pozio E. Trichinellosis outbreak caused by meat from a wild boar hunted in an Italian region considered to be at negligible risk for Trichinella. *Zoonoses and public health* 2015;62(4):285-291.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Filia A, Bella A, Cadeddu G, Milia MR, Del Manso M, Rota MC, Magurano F, Nicoletti L, Declich S. Extensive nosocomial transmission of measles originating in cruise ship passenger, Sardinia, Italy 2014. *Emerging infectious diseases* 2015;21(8):1444-1446.
- Filia A, Riccardo F, Del Manso M, D'Agaro P, Magurano F, Bella A, Regional contact points for measles surveillance. Measles outbreak linked to an international dog show in Slovenia - primary cases and chains of transmission identified in Italy, November to December 2014 [letter]. *Eurosurveillance* 2015;20(9):21050.
- Filia A, Riccardo F, Del Manso M, D'Agaro P, Magurano F, Bella A, Regional contact points for measles surveillance. Measles outbreak linked to an international dog show in Slovenia - primary cases and chains of transmission identified in Italy, November to December 2014 [letter]. *Eurosurveillance* 2015;20(9):21050.
- Fillo S, Giordani F, Anselmo AP, Fortunato A, Palozzi A, De Santis R, Ciammaruconi A, Spagnolo F, Anniballi F, Fiore A, Auricchio B, De Medici D, Lista F. Draft genome sequence of *Clostridium botulinum* B2 450 strain: an Italian wound botulism case. *Genome announcements* 2015;3(2):e00238-15.
- Finessi V, Nicoli F, Gallerani E, Sforza F, Sicurella M, Cafaro A, Caputo A, Ensoli B, Gavioli R. Effects of different routes of administration on the immunogenicity of the Tat protein and a Tat-derived peptide. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2015;11(6):1489-1493.
- Fiorucci G, Chiantore MV, Mangino G, Romeo G. MicroRNAs in virus-induced tumorigenesis and IFN system. *Cytokine & growth factor reviews* 2015;26(2):183-194.
- Florida M, Guaraldi G, Ravizza M, Tibaldi C, Pinnetti C, Maccabruni A, Molinari A, Liuzzi G, Alberico S, Meloni A, Rizzi L, Dalzero S, Tamburrini E, Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Is option B+ also being adopted in pregnant women in high-income countries? Temporal trends from a national study in Italy [letter]. *Clinical infectious diseases* 2015;60:159-160.
- Florida M, Mastroiacovo P, Ravizza M, Todros T, Chiadò Fiorio Tin M, Marconi AM, Cetin I, Maruotti GM, Liuzzi G, Pinnetti C, Degli Antoni AM, Spinillo A, Guerra B, Tamburrini E, Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Good prenatal detection rate of major birth defects in HIV-infected pregnant women in Italy. *Prenatal diagnosis* 2015;35:1374-1378.
- Fontana L, Leso V, Marinaccio A, Cenacchi G, Papa V, Leopold K, Schindl R, Bocca B, Alimonti A, Iavicoli I. The effects of palladium nanoparticles on the renal function of female Wistar rats. *Nanotoxicology* 2015;9(7):843-851.
- Fornasari L, Picardi A, Garzitto M, Gigantesco A, Sala M, Romanò M, Fabbro F, Brambilla P. Reliability and normative data of the Perceptual Aberration Scale in an Italian juvenile general population sample. *Psychiatry research* 2015;228(3):495-500.
- Fortuna C, Remoli ME, Di Luca M, Severini F, Toma L, Benedetti E, Bucci P, Montarsi F, Minelli G, Boccolini D, Romi R, Ciufolini MG. Experimental studies on comparison of the vector competence of four Italian *Culex pipiens* populations for West Nile virus. *Parasites & vectors* 2015;8(1):463.
- Fortuna C, Remoli ME, Severini F, Di Luca M, Toma L, Fois F, Bucci P, Boccolini D, Romi R, Ciufolini MG. Evaluation of vector competence for West Nile virus of Italian *Stegomyia albopicta* (*Aedes albopictus*) mosquitoes. *Medical and veterinary entomology* 2015;Epub 2015 Sep 18:<http://dx.doi.org/10.1111/mve.12133>.
- Fracchiolla G, Di Vito M, Tamburro A, Ballardini M, Maiorano S, Testa G, Padula F, Agatensi L, Giorlandino FR, Mattarelli P, Modesto M, Carbonara GG, Bellone De Grecis R, Corbo F, Mondello F. First preliminary *in vivo* determination of the efficacy and safety profile of a combination therapy based on probiotics and tea tree oil in vaginal mycosis [abstract]. *Natural 1* 2015;(Nov):62.
- Fracchiolla G, Di Vito M, Tamburro A, Ballardini M, Maiorano S, Testa G, Padula F, Agatensi L, Giorlandino FR, Mattarelli P, Modesto M, Carbonara GG, De Grecis Bellone R, Corbo F, Mondello F. Studio preliminare *in vivo* su efficacia e sicurezza di una terapia combinata a base di probiotici e tea tree oil nelle micosi vaginali. *Tecniche mediche associate* 2015;1(3):37-38.
- Franchini M, Capuzzo E, Liumbruno GM. Lipoprotein apheresis for the treatment of elevated circulating levels of lipoprotein(a): a critical literature review. *Blood transfusion* 2015;Epub 2015 Dec 12:<http://dx.doi.org/10.2450/2015.0163-15>.
- Franchini M, Castaman G, Coppola A, Santoro C, Zanon E, Di Minno G, Morfini M, Santagostino E, Rocino A, AICE Working Group. Acquired inhibitors of clotting factors: AICE recommendations for diagnosis and management. *Blood transfusion* 2015;13:498-513.
- Franchini M, Liumbruno GM, Lippi G. The prognostic value of ABO blood group in cancer patients. *Blood transfusion* 2015;Epub 2015 Nov 6:<http://dx.doi.org/10.2450/2015.0164-15>.
- Francisci S, Minicozzi P, Pierannunzio D, Ardanaz E, Eberle A, Grimsrud TK, Knijn A, Pastorino U, Salmerón D, Trama A, Sant M, EURO CARE-5 Working Group. Survival patterns in lung and pleural cancer in Europe 1999-2007: results from the EURO CARE-5 study. *European journal of cancer* 2015;51:2242-2253.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Franssen F, Bilaska-Zajac E, Deksné G, Sprong H, Pozio E, Rosenthal B, Rozycki M, Van der Giessen JWB. Genetic evidence of interspecies introgression of mitochondrial genomes between *Trichinella spiralis* and *Trichinella britovii* under natural conditions. *Infection genetics and evolution* 2015;36:323-332.
- Franzini M, Lorenzoni V, Masotti S, Prontera C, Chiappino D, Della Latta D, Daves M, Deluggi I, Zuin M, Ferrigno L, Mele A, Marcucci F, Caserta CA, Surace P, Messineo A, Turchetti G, Passino C, Emdin M, Clerico A. The calculation of the cardiac troponin T99th percentile of the reference population is affected by age, gender, and population selection: a multicenter study in Italy. *Clinica chimica acta* 2015;1(438):376-381.
- Fratini E, Carbone C, Capece D, Esposito G, Simone G, Tabocchini MA, Tomasi M, Belli M, Satta L. Low-radiation environment affects the development of protection mechanisms in V79 cells. *Radiation and environmental biophysics* 2015;54:183-194.
- Funari E, Manganelli M, Testai E. *Ostreopsis cf. ovata* blooms in coastal water: Italian guidelines to assess and manage the risk associated to bathing waters and recreational activities. *Harmful algae* 2015;50:45-56.
- Funnel APW, Prontera P, Ottaviani V, Piccione M, Giambona A, maggio A, Ciaffoni F, Stehling-Sun S, Marra M, Masiello F, Stamatoyannopoulos JA, Migliaccio AR, Papayannopoulou T. 2p15-p16.1 microdeletions encompassing and proximal to BCL11A are associated with elevated HbF in addition to neurodevelopmental impairment. *Blood* 2015;126(1):89-93.
- Gaetano P, Maselli P, Meldolesi GN, Picardi A. Una psicoterapia cognitiva centrata sull'esperienza: verso una terapia fenomenologicamente orientata. *Rivista di psichiatria* 2015;50(2):51-60.
- Gaibani P, Scaltriti E, Foschi C, Baggio E, Tamburini MV, Creti R, Pascucci MG, Fagioni M, Ambretti S, Comandatore F, Pongolini S, Landini MP. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight and comparative genomic analysis of M-18 Group A *Streptococcus* strains associated with an acute rheumatic fever outbreak in Northeast Italy in 2012 and 2013. *Journal of clinical microbiology* 2015;53(5):1562-1572.
- Galli E, Rocchi L, Carello R, Giampietro PG, Panei P, Meglio P. Serum vitamin D levels and vitamin D supplementation do not correlate with the severity of chronic eczema in children. *European annals of allergy and clinical immunology* 2015;47(2):41-47.
- Galli M, Lombardi V, Bedini R, Ioppolo P, Scarlino S, Minasi R, Giacobelli G. Evaluation of preformed endodontic postretention force using post-BRUSH technique. *Minerva stomatologica* 2015;64(2):87-96.
- Gallo FR, Pagliuca G, Multari G, Panzini G, D'Amore E, Altieri I. New High-performance Liquid Chromatography-DAD method for analytical determination of arbutin and hydroquinone in rat plasma. *Indian journal of pharmaceutical sciences* 2015;77(5):530-535.
- Gallo V, Brayne C, Forsgren L, Barker RA, Petersson J, Hansson O, et al, Vanacore N. Parkinson's disease case ascertainment in the EPIC cohort: the NeuroEPIC4PD study. *Neurodegenerative diseases* 2015;15(6):331-338.
- Gambino AM, Petrini C. Tutela della salute e sanità pubblica: il contributo del Codice di Etica dell'Istituto Superiore di Sanità. *BioLaw journal-Rivista di BioDiritto* 2015;2:217-225.
- García Fernández A, Gallina S, Owczarek S, Dionisi AM, Benedetti I, Decastelli L, Luzzi I. Emergence of Ciprofloxacin-Resistant *Salmonella enterica* serovar Typhi in Italy. *PLoS One* 2015;10(6):e0132065.
- Gatta G, Botta L, Sánchez MJ, Anderson LA, Pierannunzio D, Licitra L, EURO CARE Working Group. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: the EURO CARE-5 population-based study. *European journal of cancer* 2015;51:2130-2143.
- Gelb BD, Roberts AE, Tartaglia M. Cardiomyopathies in Noonan syndrome and the other RASopathies. *Progress in pediatric cardiology* 2015;39(1):13-19.
- Generali T, Stefanelli P, Girolimetti S, Attard Barbini D. Proficiency tests on olive oil organized by the Italian National Reference Laboratory for pesticides: long-term performance of laboratories. *Accreditation and quality assurance* 2015;20(4):247-253.
- Gherardi G, Creti R, Pompilio A, Di Bonaventura G. An overview of various typing methods for clinical epidemiology of the emerging pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2015;81(3):219-226.
- Giacomini E, Severa M, Cruciani M, Etna MP, Rizzo F, Pardini M, Scagnolari C, Garaci E, Coccia EM. Dual effect of Thymosin a 1 on human monocyte-derived dendritic cell *in vitro* stimulated with viral and bacterial toll-like receptor agonists. *Expert opinion on biological therapy* 2015;15(1 Suppl):S59-S70.
- Giacomozzi C, Caravaggi P, Berti L, Giannini S, Leardini A. Dynamic angles and footprint indexes for classifying flatfoot severity [abstract]. *Gait and posture* 2015;42(3 Suppl):S21-S22.
- Giacomozzi C, Stebbins J, Way L. Clinical relevance of footprint anatomical masking in clubfoot [abstract]. *Gait and posture* 2015;42(3 Suppl):S19.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Giacomozzi C. Dispositivi medici per la valutazione biomeccanica in clinica: la nuova norma tecnica italiana CEI 62-236 per verificare le prestazioni dei misuratori di pressione plantare. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(4):11-16.
- Giambi C, Del Manso M, D'Ancona F, De Mei B, Giovannelli I, Cattaneo C, Possenti V, Declich S, Local Representatives for VALORE. Actions improving HPV vaccination uptake - Results from a national survey in Italy. *Vaccine* 2015;33(21):2425-2431.
- Giambi C, Filia A, Rota MC, Del Manso M, Declich S, Nacca G, Rizzuto E, Bella A, Regional Contact Points for Rubella. Congenital rubella still a public health problem in Italy: analysis of national surveillance data from 2005 to 2013. *Eurosurveillance* 2015;20(16):21103.
- Giambi C, Montaña-Remacha MdC, Pastore Celentano L, Derrough T, National Focal Points for Rubella. Surveillance of congenital rubella and rubella infections in pregnancy in EU/EEA countries, 2012: current status and future perspective to monitor elimination. *Vaccine* 2015;33(38):4929-4937.
- Giampaoli S, Krogh V, Grioni S, Palmieri L, Gulizia MM, Stamler J, Vanuzzo D, Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey Research Group. Comportamenti alimentari degli italiani. Risultati dell'Osservatorio epidemiologico cardiovascolare/health examination survey. *Epidemiologia & prevenzione* 2015;39(5-6):373-379.
- Giampaoli S, Palmieri L, Donfrancesco C, Lo Noce C, Pilotto L, Vanuzzo D, Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey Research Group. Cardiovascular health in Italy. Ten-year surveillance of cardiovascular diseases and risk factors: Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey 1998-2012. *European journal of preventive cardiology* 2015;22(2 Suppl):9-37.
- Giana G, Romano E, Porfirio MC, D'Ambrosio R, Giovinazzo S, Troianiello M, Barlocchi E, Travaglini D, Granstrem O, Pascale E, Tarani L, Curatolo P, Laviola G, Adriani W. Detection of auto-antibodies to DAT in the serum: interactions with DAT genotype and psycho-stimulant therapy for ADHD. *Journal of neuroimmunology* 2015;278:212-222.
- Giansanti D, Boschetto A, Pochini M, Bottini L, Giovagnoli MR. Design of a process for image improvement in digital cytology: a preliminary technology assesment. Computer methods in biomechanics and biomedical engineering. *Imaging & visualization* 2015;3(1):13-24.
- Gigantesco A, Del Re D, Cascavilla I, Palumbo G, De Mei B, Cattaneo C, Giovannelli I, Bella A. A universal mental health promotion programme for young people in Italy. *BioMed research international* 2015;2015:345926.
- Gigantesco A, Ferrante G, Baldissera S, Masocco M, PASSI Coordinating Group. Depressive symptoms and behavior-related risk factors, Italian population-based surveillance system, 2013. *Preventing chronic disease* 2015;12:E183.
- Giliberti C, Pozzi R, Calicchia P, Polichetti AV. Problematiche sanitarie e aspetti normativi dell'utilizzo degli ultrasuoni in fisioterapia. *Giornale italiano di medicina del lavoro ed ergonomia* 2015;37(2):101-106.
- Ginex V, Vanacore N, Lacorte E, Sozzi M, Pisani L, Corbo M, Clerici F. General cognition predicts post-stroke recovery defined through minimal clinically important difference (MCID): a cohort study in an Italian rehabilitation clinic. *European journal of physical and rehabilitation medicine* 2015;51(5):597-606.
- Giordani F, Fillo S, Anselmo AP, Palozzi A, Fortunato A, Gentile B, Azarnia Tehran D, Ciammaruconi A, Spagnolo F, Pittiglio V, Anniballi F, Auricchio B, De Medici D, Lista F. Genome characterization of Italian group I Clostridium botulinum strains. *Infection genetics and evolution* 2015;36:62-71.
- Giordani F, Fillo S, Anselmo AP, Palozzi A, Fortunato A, Gentile B, Pittiglio V, Spagnolo F, Anniballi F, Fiore A, Auricchio B, De Medici D, Lista F. Whole-genome sequence of Clostridium botulinum A2B3 87, a highly virulent strain involved in a fatal case of botulism in Italy. *Genome announcements* 2015;3(2):e00237-15.
- Giordani L, Cuzzoli N, Del Pinto T, Sanchez M, Maccari S, Massimi A, Pietraforte D, Viora M. β 2-Agonist clenbuterol hinders monocyte differentiation into dendritic cells. *Experimental cell research* 2015;339(2):163-173.
- Giorgi Rossi P, Giambi C. Vaccinazione HPV nei maschi: un'occasione persa per tecnici e decisori [editorial]. *Epidemiologia & prevenzione* 2015;39(4):213-215.
- Giovanardi CM, Fauci AJ, Mazzanti U, Roberti di Sarsina P, Tassinari M, Lilli A, Barbanera ML, Devecchi M, Farella GMG, Poini A. Toward a definition of the standards for research in acupuncture: the Bologna International Symposium. *European journal of integrative medicine* 2015;7(4):429-431.
- Girardi P, Rapinesi C, Chiarotti F, Kotzalidis GD, Piacentino D, Serata D, Del Casale A, Scatena P, Mascioli F, Raccach RN, Brugnoli R, Digiacomantonio V, Ferri VR, Ferracuti S, Zangen A, Angeletti G. Add-on deep transcranial magnetic stimulation (dTMS) in patients with dysthymic disorder comorbid with alcohol use disorder: a comparison with standard treatment. *World journal of biological psychiatry* 2015;16(1):66-73.
- Giufrè M, Accogli M, Graziani C, Busani L, Cerquetti M. Whole-genome sequences of multidrug-resistant Escherichia coli strains sharing the same sequence type (ST 410) and isolated from human and avian source in Italy. *Genome announcements* 2015;3(4):e00757.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Giuffrè M, Cardines R, Accogli M, Cerquetti M. Neonatal invasive *Haemophilus influenzae* disease and genotypic characterization of the associated strains in Italy [letter]. *Clinical infectious diseases* 2015;61(7):1203-1204.
- Giuffrè M, Cardines R, Degl'Innocenti R, Cerquetti M. First report of neonatal bacteremia caused by 'Haemophilus quentini' diagnosed by 16S rRNA gene sequencing, Italy. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2015;83(2):121-123.
- Giuffrè M, Daprai L, Cardines R, Bernaschi P, Ravà L, Accogli M, Raponi M, Garlaschi ML, Degli Atti MLC, Cerquetti M. Carriage of *Haemophilus influenzae* in the oropharynx of young children and molecular epidemiology of the isolates after fifteen years of *H. influenzae* type b vaccination in Italy. *Vaccine* 2015;33(46):6227-6234.
- Giuffrè M, De Chiara M, Censini S, Guidotti S, Torricelli G, De Angelis G, Cardines R, Pizzi M, Muzzi A, Cerquetti M, Sorcini M. Whole-genome sequences of nonencapsulated *Haemophilus influenzae* strains isolated in Italy. *Genome announcements* 2015;3(2):e00110-15.
- Giuliani A. Bioinformatics and biotechnology [editorial]. *Current biotechnology* 2015;4(1):1-2.
- Giuliani A. Preface. *Current biotechnology* 2015;10(1):1.
- Giuliani C, Altieri B, Bombelli C, Galantini G, Mancini G, Stringaro A. Remote loading of aloe emodin in Gemini-based cationic liposomes. *Langmuir* 2015;31(1):76-82.
- Giusti A. Allattamento: salute, prevenzione, e biosostenibilità. *Epidemiologia & prevenzione* 2015;39(5-6):386-391.
- Giustini M, De Leo A, Leti Acciaro A, Pajardi G, Mamo C, Voller F, Fadda F, Fondi G, Pitidis A. Incidence estimates of hand and upper extremity injuries in Italy. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;51(4):305-312.
- Gómez-Morales MA, Ludovisi A, Amati M, Pozio E. Candidates for reference swine serum with anti-Trichinella antibodies. *Veterinary parasitology* 2015;208(3-4):218-224.
- Gonzalez L, De Santis Puzzonza M, Ricci R, Aureli F, Guarguaglini G, Cubadda F, Leyns L, Cundari E, Kirsch-Volders M. Amorphous silica nanoparticles alter microtubule dynamics and cell migration. *Nanotoxicology* 2015;9(6):729-736.
- Gorbi G, Invidia M, Savorelli F, Faraponova O, Giacco E, Cigar M, Buttino I, Léoni T, Prato E, Lacchetti I, Sei S. Standardized methods for acute and semichronic toxicity tests with the copepod *Acartia tonsa*. *Environmental toxicology and chemistry* 2015;31(9):2023-2028.
- Gradoni L. Canine Leishmania vaccines: still a long way to go. *Veterinary parasitology* 2015;208(1-2):94-100.
- Granata A, Nicoletti R, Perego P, Iorio E, Krishnamachary B, Benigni F, Ricci A, Podo F, Bhujwala ZM, Canevari S, Bagnoli M, Mezzanzanica D. Global metabolic profile identifies choline kinase alpha as a key regulator of glutathione-dependent antioxidant cell defense in ovarian carcinoma. *Oncotarget* 2015;6(13):11216-11230.
- Grande S, Risica S. Radionuclides in drinking water: the recent legislative requirements of the European Union. *Journal of radiological protection* 2015;35(1):1-19.
- Grasso C, Mancini L, Marcheggiani S, Romanelli C, Musmeci L. Fish therapy: trattamento estetico o medico? L'attuale situazione normativa. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(9):11-13.
- Grasso F, Ruggieri V, De Luca G, Leopardi P, Mancuso MT, Casorelli I, Pichierrì P, Karran P, Bignami M. MUYTH mediates the toxicity of combined DNA 6-thioguanine and UVA radiation. *Oncotarget* 2015;6(10):7481-7492.
- Grasso M, Piscopo P, Crestini A, Confalonì A, Denti MA. Circulating microRNAs in neurodegenerative diseases. *Experientia. Supplementum* 2015;106:151-169.
- Graziani C, Luzzi I, Owezarek S, Dionisi AM, Busani L. Salmonella enterica serovar Napoli infection in Italy from 2000 to 2013: spatial and spatio-temporal analysis of cases distribution and the effect of human and animal density on the risk of infection. *PLoS One* 2015;10(11):e0142419.
- Grazzini G, Raimondo M, Facco G, Regine V, Pupella S, Piccinini V, Suligoi B, FRIHSS Study Group. A cross-sectional study among blood donors on sexual risk behaviors for HIV infection [abstract]. *Vox sanguinis* 2015;109(1 Suppl):228-229.
- Grazzini G, Vaglio S, Liumbruno GM. Il progetto CNS-SIMTI Patient Blood Management Italy e il ruolo dello specialista in medicina trasfusionale nell'implementazione del programma di Patient Blood Management [abstract]. *Blood transfusion* 2015;13(2 Suppl):s82-s87.
- Grazzini G. Objectives of the high-level policy makers forum on self-sufficiency in safe blood and blood products [abstract]. *Blood transfusion* 2015;13(1 Suppl):S6.
- Grazzini G. Objectives of the high-level policy makers forum on self-sufficiency in safe blood and blood products [abstract]. *Blood transfusion* 2015;13(1 Suppl):s6-s7.
- Grazzini G. Sharing the Italian experience: self-sufficiency in safe blood and blood products [abstract]. *Blood transfusion* 2015;13(1):S8.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Greco C, Rosato S, D'Errigo P, Mureddu GF, Lacorte E, Seccareccia F. Trends in mortality and heart failure after acute myocardial infarction in Italy from 2001 to 2011. *International journal of cardiology* 2015;184:115-121.
- Grigioni M, Daniele C, D'Avenio G, Donatiello S, De Angelis G, Filippelli S, Amodeo A. La ricerca pubblica al servizio della clinica: supporto cardiocircolatorio pediatrico mediante pompe cardiache. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(9):14-17.
- Grigioni M, D'Avenio G, Daniele C, Donatiello S, Amodeo A. Axial-pump-assisted total cavopulmonary connection with an innovative topology [abstract]. *International journal of artificial organs* 2015;38(7):389.
- Grilli E, Foresti F, Tugnoli B, Fustini M, Zanoni M, Pasquali P, Callaway TR, Piva A, Alborali GL. Microencapsulated sorbic acid and pure botanicals affect *Salmonella typhimurium* shedding in pigs: a close-up look from weaning to slaughter in controlled and field conditions. *Foodborne pathogens and disease* 2015;12(10):813-819.
- Guarino M, Stroffolini T, Lombardo FL, Loperto I, Auriemma F, Gentile I, Caporaso N, Morisco F. Lack of evidence that adherence to standard of care therapy improves survival in subjects with hepatocellular carcinoma in clinical practice. *Journal of medical virology* 2015;87(8):1368-1376.
- Gumina S, Arceri V, Fagnani C, Venditto T, Catalano C, Candela V, Nisticò L. Subacromial space width: does overuse or genetics play a greater role in determining it? An MRI study on elderly twins. *Journal of bone and joint surgery. American volume* 2015;97(20):1647-1652.
- He X, Quiñones B, Te Loo M, Loos S, Scavia G, Brigotti M, Levchenko E, Monnens L. Serum Shiga toxin 2 values in patients during acute phase of diarrhoea-associated haemolytic uraemic syndrome. *Acta paediatrica* 2015;104(12):e564-e568.
- Heideveld E, Masiello F, Marra M, Esteghamat F, Yagci N, von Lindern M, Migliaccio AR, van den Akker E. CD14+ cells from peripheral blood positively regulate hematopoietic stem and progenitor cell survival resulting in increased erythroid yield. *Haematologica* 2015;100(11):1396-1406.
- Hollecsek B, Rossi S, Domenic A, Innos K, Minicozzi P, Francisci S, Hackl M, Eisemann N, Brenner H, EURO-CARE-5 Working Group. On-going improvement and persistent differences in the survival for patients with colon and rectum cancer across Europe 1999-2007 – Results from the EURO-CARE-5 study. *European journal of cancer* 2015;51:2158-2168.
- Iaconelli M, Petricca S, Della Libera S, Di Bonito P, La Rosa G. First detection of human papillomaviruses and human polyomaviruses in river waters in Italy. *Food and environmental virology* 2015;7(4):309-315.
- Iaconelli M, Purpari G, Della Libera S, Petricca S, Guercio A, Ciccaglione AR, Bruni R, Taffon S, Equestre M, Fratini M, Muscillo M, La Rosa G. Hepatitis A and E viruses in wastewaters, in river waters, and in bivalve molluscs in Italy. *Food and environmental virology* 2015;7(4):316-324.
- Ianiro G, Delogu R, Baba M, Oderinde BS, Dawurung J, Ruggeri FM, Fiore L. Molecular characterization of group A rotavirus strains detected in children with diarrhea admitted to Nigerian hospitals in 2013. *Archives of virology* 2015;160(6):1511-1517.
- Ianiro G, Delogu R, Fiore L, Ruggeri FM, RotaNet-Italy Study Group. Evolution of human G4P[8] group A rotavirus strains circulating in Italy in 2013. *Virus research* 2015;204:68-73.
- Ianiro G, Delogu R, Fiore L, Ruggeri FM. Detection and characterization of uncommon human G3P[6] rotavirus A strains causing diarrhea in Italian children in 2009 [abstract]. *Virologia* 2015;18(1):207-208.
- Ianiro G, Delogu R, Fiore L, Ruggeri FM. Genomic characterization and molecular investigation of VP7 epitopes of uncommon G10P[8] group A rotavirus strains detected in Italy in 2009. *Journal of general virology* 2015;96(7):1801-1810.
- Ianiro G, Delogu R, Fiore L, Ruggeri FM. Genomic characterization of uncommon human G3P[6] rotavirus strains causing diarrhea in children in Italy in 2009. *Infection genetics and evolution* 2015;33:143-149.
- Iannascoli C, Palermo V, Murfunì I, Franchitto A, Pichierri P. The WRN exonuclease domain protects nascent strands from pathological MRE11/EXO1-dependent degradation. *Nucleic acids research* 2015;43(20):9788-9803.
- Ingrosso L, Schmidt T, Sherally J, Dembech M, Barragan Montes S, Sa Machado R, Annunziata G, Rezza G, Severoni S. A desk review on institutional and non-institutional organizations active in the field of migrant's health in the WHO European Region. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;51(4):313-320.
- Jaworska A, Ainsbury EA, Fattibene P, Lindholm C, Oestreich U, Rothkamm K, Romm H, Thierens H, Trompier F, Voisin P, Vral A, Woda C, Wojcik A. Operational guidance for radiation emergency response organisations in Europe for using biodosimetric tools developed in EU multibiodose project. *Radiation protection dosimetry* 2015;164(1-2):165-169.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Jelenkovic A, Yokoyama Y, Sund R, Honda C, Bogl LH, Aaltonen S, et al, Stazi MA, Fagnani C, D'Ippolito C. Zygosity differences in height and body mass index of twins from infancy to old age: a study of the CODATwins project. *Twin research and human genetics* 2015;18(5):557-570.
- Joya X, Marchei E, Salat-Batle J, Garcia-Algar O, Calvaresi V, Pacifici R, Pichini S. Drugs of abuse in maternal hair and paired neonatal meconium: an objective assessment of foetal exposure to gestational consumption. *Drug testing and analysis* 2015;Epub 2015 Dec 2: <http://dx.doi.org/10.1002/dta.1921>.
- Joya X, Pacifici R, Salat-Batle J, Garcia-Algar O, Pichini S. Maternal and neonatal hair and breast milk in the assessment of perinatal exposure to drugs of abuse. *Bioanalysis* 2015;7(10):1273-1297.
- Kubiru LM, Bello M, Kabir J, Grande L, Morabito S. Detection of pathogenic *Escherichia coli* in samples collected at an abattoir in Zaria, Nigeria and at different points in the surrounding environment. *International journal of environmental research and public health* 2015;12(1):679-691.
- Katsuhisa T, Casciò SM, Van der Giessen JWB, Xiao L, Sprong H. Hypothesis: *Cryptosporidium* genetic diversity mirrors national disease notification rate. *Parasites & vectors* 2015;8:308.
- Kijusina M, Deksnė G, Marucci G, Bakasejevs E, Jahuđovica I, Drukste A, Zdankovska A, Berzina Z, Esite Z, Bella A, Galati F, Krumina A, Pozio E. A 38-year study on *Trichinella* spp. in wild boar (*Sus scrofa*) of Latvia shows a stable incidence with an increased parasite biomass in the last decade. *Parasites & vectors* 2015;8:137.
- Koepfli C, Rodrigues PT, Antao T, Orjuela-Sanchez P, Van den Eede P, Gamboa D, van Hong N, Bendezu J, Erhart A, Bamadas C, Ratsimbaoa A, Menard D, Severini C, Menegon M, Nour BYM, Karunaweera N, Mueller I, Ferreira MU, Felger I. *Plasmodium vivax* diversity and population structure across four continents. *PLoS neglected tropical diseases* 2015;9(6):e0003872.
- Kondili LA, Falzano L, Mallano A, Quaranta MG, Mirra M, Weimer LE, Fucili L, Di Gregorio M, Lucattini S, Massella M, Terluzzi R, Olivieri E, Magnani F, Mattei A, Rosato S, Tosti ME, Vella S, Gruppo collaborativo PITER. La piattaforma italiana per lo studio della terapia delle epatiti virali (PITER): il primo grande studio nazionale sull'infezione cronica da virus dell'epatite C. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(5):3-10.
- Kondili LA, Vella S, PITER Coordinating Group. PITER: An ongoing nationwide study on the real-life impact of direct acting antiviral based treatment for chronic hepatitis C in Italy. *Digestive and liver disease* 2015;47(9):741-743.
- Konold T, Nonno R, Spiropoulos J, Chaplin MJ, Slack MJ, Hawkins SAC, Cawthraw S, Wilesmith IW, Wells GAH, Agrimi U, Di Bari MA, Andréoletti O, Espinosa JC, Aguilar-Calvo P, Torres J. Further characterisation of transmissible spongiform encephalopathy phenotypes after inoculation of cattle with two temporally separated sources of sheep scrapie from Great Britain. *BMC research notes* 2015;8:312.
- Kortüm F, Caputo V, Bauer CK, Stella L, Ciolfi A, Alawi M, Bocchinfuso G, Flex E, Paolacci S, Dentici ML, Grammatico P, Korenke GC, Leuzzi V, Mowat D, Nair LD, Nguyen TT, Thierry P, White SM, Dallapiccola B, Pizzuti A, Campeau PM, Tartaglia M, Kutsche K. Mutations in *KCNH1* and *ATP6V1B2* cause Zimmermann-Laband syndrome [letter]. *Nature genetics* 2015;46(6):661-667.
- Kostalova T, Lestínova T, Šumová P, Vlková M, Rohoušová I, Berriatua E, Oliva G, Fiorentino E, Scalone A, Gramuccia A, Grudoni L, Volf P. Canine antibodies against salivary recombinant proteins of *Phlebotomus perniciosus*: a longitudinal study in an endemic focus of canine leishmaniasis. *PLoS neglected tropical diseases* 2015;9(6):e0003855.
- Kramer NI, Di Consiglio E, Blaauboer BJ, Testai E. Biokinetics in repeated-dosing *in vitro* drug toxicity studies. *Toxicology in vitro* 2015;30(1 Pt A):217-224.
- Kulka U, Ainsbury L, Atkinson M, Barnard S, Smith R, Barquero JF, et al, Fattibene P, Bortolin E, Della Monaca S. Realising the European network of biosimetry: RENEB-status quo. *Radiation protection dosimetry* 2015;164(1-2):42-45.
- Kunz PY, Kienle C, Carere M, Homazava N, Kase R. *In vitro* bioassays to screen for endocrine active pharmaceuticals in surface and waste waters. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 2015;106:107-115.
- Kuske S, Icks A, Zaletei J, Rothe U, Lindström J, Sørensen M, Maggini M. Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle (JA-CHRODIS). Education and health professionals training programs for people with type 2 diabetes: a review of quality criteria. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;51(3):199-205.
- Kuznetsov V, Mammoliti F, Bellini V, Gervino G, Ghio F, Giardina G, Kim W, Mandaglio G, Sperduto ML, Suter CM. Evidence for narrow resonant structures at $W \sim 1.68$ GeV and $W \sim 1.72$ GeV in real Compton scattering off the proton. *Physical review C* 2015;91(4):042201/1-4.
- La Rocca C, Tait S, Guerranti C, Busani L, Ciardo F, Bergamasco B, Perra G, Mancini FR, Marci R, Bordini G, Caserta D, Focardi S, Moscarini M, Mantovani A. Exposure to endocrine disruptors and nuclear receptors gene expression in infertile and fertile men from Italian areas with different environmental features. *International journal of environmental research and public health* 2015;12(10):12426-12445.

Rapporti ISTISAN 16/17

- La Rocca C, Tait S, Mantovani A. Use of a combined *in vitro* assay for effect-directed assessment of infant formulas. *International journal of food science and technology* 2015;50:77-83.
- La Rosa G, Della Libera S, Petricca S, Iaconelli M, Briancesco R, Paradiso R, Semproni M, Di Bonito P, Bonadonna L. First detection of Papillomaviruses and Polyomaviruses in swimming pool waters: unrecognized recreational water-related pathogens? *Journal of applied microbiology* 2015;119(6):1683-1691.
- La Rosa G, Della Libera S, Petricca S, Iaconelli M, Donia D, Saccucci P, Divizia M, Cenko F, Xhelilaj G, Divizia M. Genetic diversity of human adenovirus in children with acute gastroenteritis, Albania 2013-2015. *BioMed research international* 2015;2015:142912.
- Ladu F, Bartolini T, Panitz S, Chiarotti F, Butail S, Macri S, Porfiri M. Live predators, robots, and computer-animated images elicit differential avoidance responses in zebrafish. *Zebrafish* 2015;12(3):205-214.
- Ladu F, Mwaffo V, Li J, Macri S, Porfiri M. Acute caffeine administration affects zebrafish response to a robotic stimulus. *Behavioural brain research* 2015;289:48-54.
- Laghezza MV, Di Luca M, Gambellini G, Taddei AR, Belardinelli MC, Guerra L, Mazzini M, Fausto AM. Reproductive biology in Anophelinae mosquitoes (Diptera, Culicidae): fine structure of the female accessory gland. *Arthropod structure & development* 2015;44(4):378-387.
- Lalle M, Camerini S, Cecchetti S, Finelli R, Sferra G, Müller J, Ricci G, Pozio E. The FAD-dependent glycerol-3-phosphate dehydrogenase of *Giardia duodenalis*: an unconventional enzyme that interacts with the g14-3-3 and it is a target of the antitumoral compound NDBHEX. *Frontiers in microbiology* 2015;6:544.
- Lande R, Chamilos G, Ganguly D, Demaria O, Frasca L, Durr S, Conrad C, Schroder J, Gilliet M. Cationic antimicrobial peptides in psoriatic skin cooperate to break innate tolerance to self-DNA. *European journal of immunology* 2015;45(1):203-213.
- Lanini S, Nanni Costa A, Puro V, Procaccio F, Grossi PA, Vespasiano F, Ricci A, Vesconi S, Ison GM, Carmeli Y, Ippolito G, Donor-Recipient Infection (Drin) Collaborative Study Group. Incidence of carbapenem-resistant gram negatives in Italian transplant recipients: a nationwide surveillance study. *PLoS One* 2015;10(4):e0123706.
- Lapenta C, Donati S, Castaldo P, Marchetti P, Belardelli F, Cox MC, Santini SM. Role of NK cell in the anti-tumour response induced by IFN-alpha dendritic cells loaded with apoptotic follicular lymphoma cells [abstract]. *Hematological oncology* 2015;33(1 Suppl):319-320.
- Larsson MA, Baken S, Smolders E, Cubadda F, Gustafsson JP. Vanadium bioavailability in soils amended with blast furnace slag. *Journal of hazardous materials* 2015;296:158-165.
- Larsson MA, D'Amato M, Cubadda F, Raggi A, Öborn I, Kleja DB, Gustafsson JP. Long-term fate and transformations of vanadium in a pine forest soil with added converter lime. *Geoderma* 2015;259-260:271-278.
- Latorre D, Pulvirenti N, Covino DA, Varano B, Purificato C, Rainaldi G, Gauzzi MC, Fantuzzi L, Conti L, Donninelli G, Del Cornò M, Sabbatucci M, Gessani S, Puddu P. Bovine Lactoferrin-induced CCL1 expression involves distinct receptors in monocyte-derived dendritic cells and their monocyte precursors. *Toxins* 2015;7(12):5472-5483.
- Laurendi G, Donfrancesco C, Palmieri L, Vanuzzo D, Scalera G, Giampaoli S, Osservatorio epidemiologico cardiovascolare/Health Examination Survey 2008-2012. Association of lifestyle and cardiovascular risk factors with lung function in a cross-sectional survey. *Respiration* 2015;89(1):33-40.
- Lauria L, Spinelli A, Cairella G, Censi L, Nardone P, Buoncrisiano M, Okkio alla SALUTE Group 2012. Dietary habits among children aged 8-9 years in Italy. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;51(4):371-381.
- Lauria L, Spinelli A, Nardone P, Buoncrisiano M, Bucciarelli M, Galeone D, Gruppo OKkio alla SALUTE, ed. Le abitudini alimentari scorrette nei bambini di 8-9 anni in Italia sono ancora diffuse. *Epidemiologia & prevenzione* 2015;39(2):139.
- Lauria L, Spinelli A, Nardone P, Pizzi E, Buoncrisiano M, Bucciarelli M, Galeone D, Gruppo OKkio alla SALUTE 2014. L'ambiente intorno alle scuole italiane favorisce scelte salutari per i bambini? La parola ai dirigenti scolastici. *Epidemiologia & prevenzione* 2015;39(3):209.
- Laux P, Tralau T, Tentschert J, Blume A, Al Dahouk S, Bäumler W, Bernstein E, Bocca B, Alimonti A, Colebrook H, de Cuyper C, Dähne L, Hauri U, Howard PC, Janssen P, Katz L, Klitzman B, Kluger N, Krutak L, Platzek T, Scott-Lang V, Serup J, Teubner W, Schreiber I, Wilkniß E, Luch A. A medical-toxicological view of tattooing. *Lancet* 2015;Epub 2015 Jul 23: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60215-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60215-X).
- Lazzaro I, Moretti A, Giorni P, Brera C, Battilani P. Organic vs conventional farming: differences in infection by mycotoxin-producing fungi on maize and wheat in Northern and Central Italy. *Crop protection* 2015;72:22-30.
- Lepage C, Capocaccia R, Hackl M, Lemmens V, Molina E, Pierannunzio D, Sant M, Trama A, Faivre J, EURO CARE-5 Working Group. Survival in patients with primary liver cancer, gallbladder and extrahepatic biliary tract cancer and pancreatic cancer in Europe 1999-2007: Results of EURO CARE-5. *European journal of cancer* 2015;51:2169-2178.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Levi Sandri P, Mandaglio G, De Leo V, Bartalini O, Bellini V, Bocquet JP, et al, Ghio F. First measurement of the γ beam asymmetry in γ photoproduction off the proton near threshold. *European physical journal A* 2015;A51(7): 77.
- Lindström J, Wikström K, Maggini M, Icks A, Kuske S, Rothe U, Sørensen M, Zalete J, Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle (JA-CHRODIS). Quality indicators for diabetes prevention programs in health care targeted at people at high risk. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;51(3):187-191.
- Liumbruno GM, Vaglio S, Capuzzo E, Franchini M. Fibrinogen concentrate as haemostatic therapy in acquired bleeding disorders: not only a question of dosing strategies and thresholds [letter]. *Blood transfusion* 2015;13(1):159-160.
- Liumbruno GM, Vaglio S, Grazzini G, Spahn DR, Biancofiore G. Patient blood management: a fresh look at a fresh approach to blood transfusion. *Minerva anestesologica* 2015;81(10):1127-1137.
- Liumbruno GM, Vaglio S, Marano G, Pupella S, Andreani L, Antonioli P, Basso L, Biancofiore G, Lisanti M, Prisco D, Rafanelli D, Velati C, Grazzini G. Patient Blood Management Italy: il percorso interdisciplinare e multimodale italiano verso il Patient Blood Management [abstract]. *Blood transfusion* 2015;13(2 Suppl):s122.
- Liumbruno GM, Vaglio S, Marano G, Pupella S, Grazzini G. Patient Blood Management Italy: the Italian pathway towards interdisciplinary and multimodal blood conservation strategies [abstract]. *Transfusion medicine* 2015;25(1 Suppl):27.
- Liumbruno GM, Vaglio S, Marano G, Pupella S, Grazzini G. Patient blood management Italy: the Italian pathway towards interdisciplinary and multimodal blood conservation strategies [abstract]. *Transfusion medicine* 2015;25(1 Suppl):27.
- Livi L, Maiorino E, Giuliani A, Rizzi A, Sodeghian A. A generative model for protein contact networks. *Journal of biomolecular structure and dynamics* 2015;Epub 2015 Oct 16;http://dx.doi.org/10.1080/07391102.2015.1077736.
- Loizzo A, Spampinato S, Fortuna A, Vella S, Fabi F, Del Basso P, Campana G, Loizzo S. Antisense versus proopiomelanocortin mRNA reduces vascular risk in a murine model of type-2 diabetes following stress exposure in early post-natal life. *Peptides* 2015;64:34-39.
- Lombardini L. Donazione e trapianto di cellule staminali emopoietiche (CSE) e tessuti [proceedings]. *Trapianti* 2015;19(4):146-147.
- Longo E, Roccati V, Cremonesi P, Trinca S, Pitidis A, Gaudi S. epiREVAMP: uno studio epigenetico sulla violenza contro le donne. Dal consenso informato ai dati molecolari. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(12):3-7.
- Lopez T, Della Seta M, Cammarano RR, Carrani E, Ceccanti M, Ciccarelli R, Deodati S, Ferrari P, Pizzarelli S, Sampaolo L, Sette A, Di Benedetto C. Risorse in rete sulla salute: informare e formare il cittadino. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(4):3-6.
- Lorenzetti S, Marcocchia D, Mantovani A. Biomarkers of effect in endocrine disruption: how to link a functional assay to an adverse outcome pathway. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;51(2):167-171.
- Lorenzetti S. Biomarcatori clinici e tossicologici per la definizione di un Adverse Outcome Pathway nel progetto LIFE-EDESIA [abstract]. *Il Cespilino* 2015;14(40):11-14.
- Losdyck E, Hornakova T, Springuel L, Degryse S, Gielen O, Cools J, Constantinescu SN, Flex E, Tartaglia M, Renaud J, Knoops L. Distinct Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)-associated Janus Kinase 3 (JAK3) mutants exhibit different cytokine-receptor requirements and JAK inhibitor specificities. *Journal of biological chemistry* 2015;290(48):29022-29034.
- Losio MN, Pavoni E, Bilei S, Bertasi B, Bove D, Capuano F, Farneti S, Blasi G, Comin D, Cardamone C, Decastelli L, Delibato E, De Santis P, Di Pasquale S, Gattuso A, Goffredo E, Fadda A, Pisani M, De Medici D. Microbiological survey of raw and ready-to-eat leafy green vegetables marketed in Italy. *International journal of food microbiology* 2015;210:88-91.
- Lozupone F, Borghi M, Marzoli F, Azzarito T, Matarrese P, Iessi E, Venturi G, Meschini S, Camitano A, Bona R, Cara A, Fais S. TM9SF4 is a novel V-ATPase-interacting protein that modulates tumor pH alterations associated with drug resistance and invasiveness of colon cancer cells. *Oncogene* 2015;34(40):5163-5174.
- Lönntroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, De Vries G, Diel R, et al, Fattorini L. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *European respiratory journal* 2015;45(4):928-952.
- Lucantoni L, Silvestrini F, Signore M, Siciliano G, Eldering M, Dechering KJ, Avery VM, Alano P. A simple and predictive phenotypic high content imaging assay for Plasmodium falciparum mature gametocytes to identify malaria transmission blocking compounds. *Scientific reports* 2015;5:16414.
- Luchetti A, Ciafrè SA, Murdocca M, Malgieri A, Masotti A, Sanchez M, Farace MG, Novelli G, Sanguuolo F. A perturbed microRNA expression pattern characterizes embryonic neural stem cells derived from a severe mouse model of spinal muscular atrophy (SMA). *International journal of molecular sciences* 2015;16(8):18312-18327.
- Lugini L, Federici C, Borghi M, Azzarito T, Marino ML, Cesolini A, Spugnini EP, Fais S. Proton pump inhibitors while belonging to the same family of generic drugs show different anti-tumor effect. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry* 2015;Epub 2015 May 28;http://dx.doi.org/10.3109/14756366.2015.1046062.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Lugo A, Ascianto R, Pacifici R, Colombo P, La Vecchia C, Gallus S. Smoking in Italy 2013-2014, with a focus on the young. *Tumori* 2015;101(5):529-534.
- Lulli V, Buccarelli M, Martini M, Signore M, Biffoni M, Giannetti S, Morgante L, Marziali G, Ilari R, Pagliuca A, Larocca LM, De Maria R, Pallini R, Ricci Vitiani L. miR-135b suppresses tumorigenesis in glioblastoma stem-like cells impairing proliferation, migration and self-renewal. *Oncotarget* 2015;6(35):37241-37256.
- Lulli V, Romania P, Morsilli O, Ilari R, Gabbianelli M, Testa U, Marziali G. SCF-mediated γ -globin gene expression in adult human erythroid cells is associated with KLF1, BCL11A and SOX6 down-regulation [editorial]. *Blood cells molecules and diseases* 2015;54(1):1-3.
- Lunghi M, Spano F, Magini A, Emiliani C, Carruthers VB, Di Cristina M. Alternative splicing mechanisms orchestrating post-transcriptional gene expression: intron retention and the intron-rich genome of apicomplexan parasites. *Current genetics* 2015;Epub 2015 Jul 21: <http://dx.doi.org/10.1007/s00294-015-0506-x>.
- Luoni A, Berry A, Raggi C, Bellisario V, Cirulli F, Riva MA. Sex-specific effects of prenatal stress on Bdnf expression in response to an acute challenge in rats: a role for Gadd45B. *Molecular neurobiology* 2015;Epub 2015 Dec 16: <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-015-9569-4>.
- Lupi S, Bagordo F, Stefanati A, Grassi T, Piccinni L, Bergamini M, De Donno A. Assessment of lifestyle and eating habits among undergraduate students in northern Italy. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;51(2):154-161.
- Luzi AM, Colucci A, Mulieri I, Fanales BE, Taglieri FM, Gallo P, Dalla Torre R, Rezza G. Convegno Salute e migrazione: nuovi scenari internazionali e nazionali. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 17 febbraio 2015. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(5):11-14.
- Maccarinelli F, Pagani A, Cozzi A, Codazzi F, Di Giacomo G, Capoccia S, Rapino S, Finazzi D, Politi LS, Cirulli F, Giorgio M, Cremona O, Grohovaz F, Levi S. A novel neuroferritinopathy mouse model (FTL 498InsTC) shows progressive brain iron dysregulation, morphological signs of early neurodegeneration and motor coordination deficits. *Neurobiology of disease* 2015;81:119-133.
- Macri S, Ceci C, Proietti Onori M, Invernizzi RW, Bartolini E, Altabella L, Canese R, Imperi M, Orefici G, Creti R, Margarit I, Magliozzi R, Laviola G. Mice repeatedly exposed to Group-A β -Haemolytic Streptococcus show perseverative behaviors, impaired sensorimotor gating, and immune activation in rostral diencephalon. *Scientific reports* 2015;5:13257.
- Maggini M, Lombardo FL, Caffari B, Giusti A, Icks A, Lindström J, Rothe U, Sørensen M, Zalete J, Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle (JA-CHRODIS). Diabetes: a case study on strengthening health care for people with chronic diseases. Preface. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;51(3):183-186.
- Maggini M. La multimorbosità: una priorità per le politiche europee. *Salute internazionale.info* 2015;23 Nov 2015:
- Magistrali CF, Cucco L, Pezzotti G, Farneti S, Cambiotti V, Catania S, Prati P, Fabbì M, Lollai S, Mangili P, Sebastiani C, Bano L, Dionisi AM, Luzzi I. Characterisation of *Yersinia pseudotuberculosis* isolated from animals with yersiniosis during 1996-2013 indicates the presence of pathogenic and Far Eastern strains in Italy. *Veterinary microbiology* 2015;180(1-2):161-166.
- Magurano F, Baggieri M, Bordini L, Lalle E, Chironna M, Lazzarotto T, Amendola A, Baldanti F, Ansaldo F, Filia A, Declich S, Iannazzo S, Pompa MG, Bucci P, Marchi A, Nicoletti L. Measles in Italy: co-circulation of B3 variants during 2014. *Journal of medical virology* 2015;
- Magurano F, Baggieri M, Fortuna C, Bella A, Filia A, Rota MC, Benedetti E, Bucci P, Marchi A, Nicoletti L. Measles elimination in Italy: data from laboratory 1 activity, 2011-2013. *Journal of clinical virology* 2015;64:34-39.
- Magurano F, Zammarchi L, Baggieri M, Fortuna C, Farese A, Benedetti E, Fiorentini C, Rezza G, Nicoletti L, Bartoloni A. Chikungunya from Caribbean: the importance of appropriate laboratory tests to confirm the diagnosis. *Vector-borne and zoonotic diseases* 2015;15(4):258-260.
- Magurano F, Zammarchi L, Baggieri M, Fortuna C, Nicoletti L, Farese A, Benedetti E, Fiorentini C, Rezza G. Chikungunya from Caribbean: the importance of appropriate laboratory tests to confirm the diagnosis. *Vector-borne and zoonotic diseases* 2015;15(4):258-260.
- Maiorino E, Livi L, Giuliani A, Sadeghian A, Rizzi A. Multifractal characterization of protein contact networks. *Physica A: Statistical mechanics and its applications* 2015;428:302-313.
- Mammoliti F, Bellini V, Cisbani E, Librizzi F, Musico P, Noto F, Perrino R, Re L, Sutura CM. Characterization of large GEM module for the tracker at Jlab Hall B. *EPJ web of conferences* 2015;96:010123.
- Mancini F, Ciccozzi M, Lo Presti A, Cella E, Giovanetti M, Di Luca M, Toma L, Bianchi R, Khoury C, Rezza G, Ciervo A. Characterization of spotted fever group Rickettsiae in ticks from a city park of Rome, Italy. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;51(4):284-290.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Mancini F, Ciervo A. Enzymatic characterization of *Chlamydomonas reinhardtii* phospholipase D. *New microbiologica* 2015;38:55-62.
- Mancini F, Monaco M, Basanisi MG, La Salandra G, Pantosti A. An unusual PVL-positive MRSA strain in milk and dairy products from a region of South Italy [letter]. *Journal of global antimicrobial resistance* 2015;3(2):151-152.
- Mancini F, Rezza G, Ciervo A. Le rickettsiosi in Italia: diagnosi e sorveglianza. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(1):3-8.
- Mancini FR, D'Amato M, Aureli F, Raggi A, Busani L, Mantovani A, Cubadda F. Estimating inorganic arsenic dietary intake using biomarkers of exposure and duplicate diets [abstract]. *EFSA journal* 2015;(1 Suppl):61-62.
- Mancini FR, Paul D, Gauvreau J, Volatier JL, Vin K, Hulín M. Dietary exposure to benzoates (E210-E213), parabens (E214-E219), nitrites (E249-E250), nitrates (E251-E252), BHA (E320), BHT (E321) and aspartame (E951) in children less than 3 years old in France. Food additives & contaminants. *Part A, Chemistry, analysis, control, exposure & risk assessment* 2015;32(3):293-306.
- Mancini FR, Sirot V, Busani L, Volatier JL, Hulín M. Use and impact of usual intake models on dietary exposure estimate and risk assessment of chemical substances: a practical example for cadmium, acrylamide and sulphites. Food additives & contaminants. *Part A, Chemistry, analysis, control, exposure & risk assessment* 2015;32(7):1065-1074.
- Mancini L, Delibato E, Luzzi I, Marcheggiani S, Capuano F, De Medici D. Salmonella Napoli in fresh vegetables: a multidisciplinary approach to risk assessment and management [abstract]. *EFSA journal* 2015;(1 Suppl):109.
- Mangino G, Famiglietti M, Capone C, Veroni C, Percario ZA, Leone S, Fiorucci G, Lulf S, Romeo G, Agresti C, Persichini T, Geyer M, Affabris E. HIV-1 myristoylated nef treatment of murine microglial cells activates inducible nitric oxide synthase, NO2 production and neurotoxic activity. *PLoS One* 2015;10(6):e0130189.
- Mantovani A, Ferrari D, Frazzoli C. Sustainability, security and safety in the feed-to-fish chain: focus on toxic contamination. *International journal of nutrition and food science* 2015;4(2-2):6-24.
- Marano G, Piccinini V, Catalano L, Farina B, Pupella S, Vaglio S, Facco G, Grazzini G. Imputabilità e gravità degli eventi avversi polmonari associati alla trasfusione: dati nazionali, 2009-2013 [abstract]. *Blood transfusion* 2015;13(2 Suppl):s175-s176.
- Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco G, Bianchi M, Calizzani G, Candura F, Catalano L, Farina B, Lanzoni M, Piccinini V, Liunbruno GM, Grazzini G. Hepatitis E: an old infection with new implications. *Blood transfusion* 2015;13(1):6-17.
- Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco G, Calizzani G, Candura F, Liunbruno GM, Grazzini G. Human parvovirus B19 and blood product safety: a tale of twenty years of improvements. *Blood transfusion* 2015;13(2):184-196.
- Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco G, Calizzani G, Candura F, Liunbruno GM, Grazzini G. Human Parvovirus B19 and blood product safety: a tale of twenty years of improvements. *Blood transfusion* 2015;13(2):184-196.
- Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco G, Catalano L, Piccinini V, Liunbruno GM, Grazzini G. Human T-lymphotropic virus and transfusion safety: does one size fit all? *Transfusion* 2015;
- Marcheggiani S, D'Ugo E, Puccinelli C, Giuseppetti R, D'Angelo AM, Gualerzi CO, Spurio R, Medlin LK, Guillebault D, Weigel W, Helmi K, Mancini L. Detection of emerging and re-emerging pathogens in surface waters close to an urban area. *International journal of environmental research and public health* 2015;12(5):5505-5527.
- Marcheggiani S, Spurio R, Cimarelli L, Duarte T, Mancini L. Scientific Symposium Small solution for big water-related problems: innovative microarrays and small sensors to cope with water quality and food security [editorial]. *International journal of environmental research and public health* 2015;12(12):15400-15408.
- Marchei E, De Orsi D, Guarino C, Rotolo MC, Graziano S, Picchini S. Ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry measurement of bimatoprost, latanoprost and travoprost in eyelash enhancing cosmetic serums. *Cosmetics* 2015;2;
- Marchetti M, Shaffer MSP, Zambianchi M, Chen S, Superti F, Schwander S, Gow A, Zhang JJ, Chung KF, Ryan MP, Porter AE, Tetley TD. Adsorption of surfactant protein D from human respiratory secretions by carbon nanotubes and polystyrene nanoparticles depends on nanomaterial surface modification and size. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Serie b, biological sciences* 2015;370(1661):20140038.
- Marco EM, Rapino C, Caprioli A, Borsini F, Laviola G, Maccarrone M. Potential therapeutic value of a novel FAAH inhibitor for the treatment of anxiety. *PLoS One* 2015;10(9):e0137034.
- Marcos-Gragera R, Mallone S, Kiemeny LA, Vilardell L, Malats N, Allory Y, Sant M, EURO-CARE-5 Working Group, Tavilla A. Urinary tract cancer survival in Europe 1999-2007: results of the population-based study EURO-CARE-5. *European journal of cancer* 2015;51:2217-2230.
- Marianelli C, Armas F, Boniotti MB, Mazzone P, Pacciarini ML, Di Marco V. Multiple drug-susceptibility screening in *Mycobacterium bovis*: new nucleotide polymorphisms in the embB gene among ethambutol susceptible strains. *International journal of infectious diseases* 2015;33C:e39-e44.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Mariani L, Vici P, Suligoi B, Checucci Lisi G, Drury R. Early direct and indirect impact of quadrivalent HPV (4HPV) vaccine on genital warts: a systematic review. *Expert review of vaccines* 2015;32(1):10-30.
- Marinaro M, Greco G, Tarsitano E, Ventrella G, Camero M, Corrente M, Rezza G, Buonavoglia D. Changes in peripheral blood leucocytes of sheep experimentally infected with *Mycoplasma agalactiae*. *Veterinary microbiology* 2015;175(2-4):257-64.
- Marsili D, Comba P, De Castro P. Environmental health literacy within the Italian Asbestos Project: experience in Italy and Latin American contexts. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;51(3):180-182.
- Marsili D. The role of international cooperation in fostering public health response to asbestos: the experience of Italy - Latin American network [abstract]. *Environmental health perspectives* 2015;ID: 2015-597.
- Martelli F, Ventimiglia V, Visintainer I, Giacomozzi C. Una nuova guida CEI per la gestione del software nel contesto sanitario. Il contributo dell'ISS alla gestione sicura delle tecnologie in sanità digitale. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(9):4-8.
- Martinelli S, Stellacci E, Pannone L, D'Agostino D, Consoli F, Lisowski C, Silvano M, Cencelli G, Lepri F, Maitz S, Pauli S, Rauch A, Zampino G, Selicorni A, Melançon S, Digilio MC, Gelb BD, De Luca A, Dallapiccola B, Zenker M, Tartaglia M. Molecular diversity and associated phenotypic spectrum of germline CBL mutations. *Human mutation* 2015;36(8):787-796.
- Martini M, Bufalari I, Stazi MA, Aglioti SM. Is that me or my twin? Lack of self-face recognition advantage in identical twins. *PLoS One* 2015;10(4):e0120900.
- Maselli A, Pierdominici M, Vitale C, Ortona E. Membrane lipid rafts and estrogenic signalling: a functional role in the modulation of cell homeostasis. *Apoptosis* 2015;20(5):671-678.
- Masocco M, D'Argenio P, Quarchioni E, Ferrante G, Minardi V, Possenti V, Contoli B, Penna L, Baldissera S, Salmaso S, Gruppo tecnico PASSI. Il 5% dei fumatori italiani usa anche sigarette elettroniche. *Epidemiologia & prevenzione* 2015;39(4):271.
- Masotti A, Donninelli G, Da Sacco L, Varano B, Del Cornò M, Gessani S. HIV-1 gp120 influences the expression of microRNAs in human monocyte-derived dendritic cells via STAT3 activation. *BMC genomics* 2015;16:480.
- Mastrangelo D, Massai L, Lo-Coco F, Noguera NI, Borgia L, Fioritoni G, Berardi A, Iacone A, Muscettola M, Pelosi E, Castelli G, Testa U, Di Pisa F, Grasso G. Cytotoxic effects of high concentrations of sodium ascorbate on human myeloid cell lines. *Annals of hematology* 2015;94(11):1807-1816.
- Mastrangelo M, Chiarotti F, Berillo L, Caputi C, Carducci C, Di Biasi C, Manti F, Nardecchia F, Leuzzi V. The outcome of white matter abnormalities in early treated phenylketonuric patients: a retrospective longitudinal long-term study. *Molecular genetics and metabolism* 2015;116(3):171-177.
- Mastroianni C, Piredda M, Taboga C, Mirabella F, Marfoli E, Casale G, Matarese M, Murray Frommels KH, De Marinis MG. Frommelt attitudes toward care of the dying scale form B: psychometric testing of the Italian version for students. *OMEGA-Journal of death and dying* 2015;70(3):227-250.
- Mattei D, Veschetti E, D'Ilio S, Blasi MF. Mapping elements distribution in carapace of *Caretta caretta*: a strategy for biomonitoring contamination in sea turtles? *Marine pollution bulletin* 2015;98(1-2):341-348.
- Matteucci A, Varano M, Mallozzi C, Gaddini L, Villa M, Gabrielli S, Formisano G, Pricci F, Malchiodi Albedi F. Primary retinal cultures as a tool modeling diabetic retinopathy: an overview. *BioMed research international* 2015;2015:364924.
- Mayor A, Alano P. Bone marrow reticulocytes: a *Plasmodium vivax* affair? *Blood* 2015;125(8):1203-1205.
- Mechelli R, Manzari C, Policano C, Annese A, Picardi E, Umeton R, Fornasiero A, D'Erchia AM, Buscarinu MC, Agliardi C, Annibaldi V, Serafini B, Rosicarelli B, Romano S, Angelini DF, Ricigliano VAG, Buttari F, Battistini L, Centonze D, Guerini FR, D'Alfonso S, Pesole G, Salvetti M, Ristori G. Epstein-Barr virus genetic variants are associated with multiple sclerosis. *Neurology* 2015;84(13):1362-1368.
- Menichini I, Farina B, Proietti V, De Angelis V, Grazzini G. Applicazione dell'accordo Stato-Regioni del 16 dicembre 2010 in riferimento ai requisiti sulla convalida dei processi nei servizi trasfusionali italiani: stato di avanzamento [abstract]. *Blood transfusion* 2015;13(2 Suppl):s130-s131.
- Menichini I, Grazzini G. La convalida dei sistemi gestionali informatizzati nelle strutture trasfusionali [abstract]. *Blood transfusion* 2015;13(2 Suppl):s96-s97.
- Menta S, Carradori S, Secci D, Faggi C, Mannina L, Cirilli R, Pierini M. The anancomeric character of the pharmacophore 1,3,4-thiadiazoline framework in chiral spiro-cyclohexyl derivatives: effects on stereochemistry and spiro-junction lability. Thermodynamic aspects. *Journal of organic chemistry* 2015;80(24):11932-11940.
- Menta S, Pierini M, Cirilli R, Crisi F, Perfetto A, Cioglia A. Stereolability of chiral ruthenium catalysts with frozen NHC ligand conformations investigated by dynamic-HPLC. *Chirality* 2015;27(10):685-692.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Messens W, Bolton D, Frankel G, Liebana E, McLauchlin J, Morabito S, Oswald E, Threlfall EJ. Defining pathogenic verocytotoxin-producing *Escherichia coli* (VTEC) form cases of human infection in the European Union, 2007-2010. *Epidemiology and infection* 2015;143(8):1652-1661.
- Michelacci V, Prosseda G, Maugliani A, Tozzoli R, Sanchez S, Herrera-Lèon S, Dallman T, Jenkins C, Caprioli A, Morabito S. Characterisation of an emergent clone of Enteroinvasive *Escherichia coli* circulating in Europe. *Clinical microbiology and infection* 2015;Epub 2015 Nov 6:<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2015.10.025>.
- Migliore S, Agnello S, Chiappini B, Vaccari G, Mignacca SA, Di Marco Lo Presti V, Di Domenico F, Vitale M. Biodiversity and selection for scrapie resistance in goats: genetic polymorphism in “Girgentana” breed in Sicily, Italy. *Small ruminant research* 2015;125:137-141.
- Mileo AM, Mattarocci S, Matarrese P, Anticoli S, Abbruzzese C, Catone S, Rodolfo S, Paggi MG, Ruggeri A. Hepatitis C virus core protein modulates pRb2/p130 expression in human hepatocellular carcinoma cell lines through promoter methylation. *Journal of experimental & clinical cancer research* 2015;34:140.
- Mindell JS, Giampaoli S, Goesswald A, Kamtsiuris P, Mann C, Männistö S, Morgan K, Shelton NJ, Verschuren M, Tolonen H, HES Response Rate Group. Sample selection, recruitment and participation rates in health examination surveys in Europe – experience from seven national surveys. *BMC medical research methodology* 2015;15:78.
- Minozzi S, Amato L, Pani PP, Solimini R, Vecchi S, De Crescenzo F, Zuccaro P, Davoli M. Dopamine agonists for the treatment of cocaine dependence. *Cochrane database of systematic reviews* 2015;5:CD003352.
- Minutoli D, Carella C, Fehily D, Navarro A, Petrisli E, Strong DM, Nunez JR, Nanni Costa A. la NOTIFY Library: la condivisione globale della conoscenza sui rischi nella donazione, trapianto, trasfusione e procreazione medicalmente assistita [proceedings]. *Trapianti* 2015;19(4):180.
- Mollica A, Costante R, Novellino E, Stefanucci A, Pieretti S, Zador F, Samavati R, Borsodi A, Benyhe S, Vetter I, Lewis RJ. Design, synthesis and biological evaluation of two opioid agonist and Cav2.2 blocker multitarget ligands. *Chemical biology & drug design* 2015;86(2):156-162.
- Mollinari C, Racaniello M, Berry A, Pieri M, de Stefano MC, Cardinale A, Zona C, Cirulli F, Garaci E, Merlo D. miR-34a regulates cell proliferation, morphology and function of newborn neurons resulting in improved behavioural outcomes. *Cell death and disease* 2015;6:e1622.
- Monaco M, Mancini F, Ciervo A, Pataracchia M, Von Hunolstein C, Errico G, Iannazzo S, Pantosti A. La difterite: è ancora una malattia da sorvegliare? *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(3):3-8.
- Monini M, Di Bartolo I, Ianiro G, Angeloni G, Magistrali CF, Ostanello F, Ruggeri FM. Detection and molecular characterization of zoonotic viruses in swine fecal samples in Italian pig herds. *Archives of virology* 2015;160(10):2547-2556.
- Montalvo AM, Fraga J, El Safi S, Gramiccia M, Jaffe CL, Dujardin J, Van der Auwera G. Direct *Leishmania* species typing in Old World clinical samples: evaluation of 3 sensitive methods based on the heat-shock protein 70 gene. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2015;80(1):35-39.
- Moretti F, Belardelli F. Convegno Le nuove frontiere nell'immunoterapia dei tumori: realtà e prospettive. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16 ottobre 2015. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(12):9-10.
- Moscato GMF, Di Matteo G, Ciotti M, Di Bonito P, Andreoni M, Moschese V. Dual response to human papilloma virus vaccine in an immunodeficiency disorder: resolution of plantar warts and persistence of condylomas [letter]. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2015;Epub 2015 Apr 13:<http://dx.doi.org/10.1111/jdv.13133>.
- Mosconi G, Roi GS, Sella G, Nanni Costa A. La somministrazione dell'attività fisica nei pazienti trapiantati [proceedings]. *Trapianti* 2015;19(4):168-169.
- Mosconi G, Roi GS, Totti V, Zancanaro M, Tacconi A, Todeschini P, Ramazzotti E, Di Michele R, Trerotola M, Donati C, Nanni Costa A. Renal function in kidney and liver transplant recipients after a 130-Km road cycling race. *Transplantation direct* 2015;1(9):e36.
- Mounier M, Bossard N, Remontet L, Belot A, Minicozzi P, De Angelis R, Capocaccia R, Iwaz J, MonnerEAU A, Troussard X, Sant M, Maynadié M, Giorgi R, EURO CARE-5 Working Group. Changes in dynamics of excess mortality rates and net survival after diagnosis of follicular lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma: comparison between European population-based data (EURO CARE-5). *Lancet haematology* 2015;2(11):e481-e491.
- Mueller SO, Dekant W, Jennings P, Testai E, Bois FY. Comprehensive summary - Predict-IV: a systems toxicology approach to improve pharmaceutical drug safety testing. *Toxicology in vitro* 2015;30(1 Pt A):4-6.
- Mulero-Navarro S, Sevilla A, Roman AC, Lee D, D'Souza SL, Pardo S, et al, Flex E, Tartaglia M. Myeloid dysregulation in a human induced pluripotent stem cell model of PTPN11-associated juvenile myelomonocytic leukemia. *Cell reports* 2015;13(3):504-515.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Campos A, Ruiz J, Liunbruno GM. Pre-operative anaemia: prevalence, consequences and approaches to management. *Blood transfusion* 2015;13(3):370-379.
- Musmeci L, Mancini L, Marcheggiani S, Grasso C, Romanelli C, Guarino C. Convegno Le acque utilizzate nell'industria dei dispositivi medici. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 11-12 dicembre 2014. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(3):11-13.
- Napoli C, Dente MG, Kärki T, Riccardo F, Rossi P, Declich S, Network for the Control of Cross-Border Health Threats in the Mediterranean Basin and Black Sea. Screening for infectious diseases among newly arrived migrants: experiences and practices in non-EU countries of the Mediterranean basin and black sea. *International journal of environmental research and public health* 2015;12(12):15550-15558.
- Napoli C, Fabiani M, Rizzo C, Barral M, Oxford J, Cohen JM, Niddam L, Gorynski P, Pistol A, Lionis C, Gauci C, Briand S, Nicoll A, Penttinen P, Bounekkar A, Bonnevey S, Beresniak A. Assessment of human influenza pandemic scenarios in Europe. *Eurosurveillance* 2015;20(7):21038.
- Napoli C, Iannetti S, Rizzo C, Bella A, Di Sabatino D, Bruno R, Sauro F, Martini V, Santucci VU, Declich S, Calistri P. Vector borne infections in Italy: results of the integrated surveillance system for West Nile disease in 2013. *BioMed research international* 2015;2015:643439.
- Napoli C, Karki T, Riccardo F, Rossi P, Declich S, Dente MG, Network for the Control of Cross-Border Health Threats in the Mediterranean Basin and Black Sea. Workshop Screening practices for infectious diseases among newly arrived migrants. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 28 e 29 maggio 2015. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(10):15-17.
- Napolitani F. Editorial [editorial]. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries* 2015;11(1):2-3.
- Napolitani F. It's all about mobile! [editorial]. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries* 2015;11(2):2.
- Napolitani F. Librarians as experts in marketing [editorial]. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries* 2015;11(4):2-3.
- Napolitani F. The Edinburgh 2015 Workshop [editorial]. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries* 2015;11(3):2.
- Nardocchia F, Manti F, Chiarotti F, Carducci C, Leuzzi V. Neurocognitive and neuroimaging outcome of early treated young adult PKU patients: a longitudinal study. *Molecular genetics and metabolism* 2015;115(2-3):84-90.
- Nardone P, Buoncristiano M, Lauria L, Pizzi E, Bucciarelli M, Spinelli A, Vienna A, Galeone D, Gruppo OKkio alla SALUTE 2014. L'intervento della scuola migliora le abitudini alimentari e l'attività fisica dei bambini in Italia. *Epidemiologia & prevenzione* 2015;39(4):269.
- Nardone P, Lauria L, Buoncristiano M, Pizzi E, Galeone D, Spinelli A, Gruppo OKkio alla SALUTE 2014. I comportamenti alimentari dei bambini della scuola primaria in Italia fotografati dal sistema di sorveglianza nazionale OKkio alla SALUTE. *Epidemiologia & prevenzione* 2015;39(5-6):380-385.
- Nardone P, Spinelli A, Lauria L, Buoncristiano M, Bucciarelli M, Galeone D, OKkio alla SALUTE Group, ed. Variabilità sociodemografica nelle prevalenze di sovrappeso e obesità dei bambini in Italia nel 2014. *Epidemiologia & prevenzione* 2015;39(1):64.
- Nativio P, Zoratto F, Romano E, Lacivita E, Leopoldo M, Pascale E, Passarelli F, Laviola G, Adriani W. Stimulation of 5-HT7 receptor during adolescence determines its persistent up-regulation in adult rat forebrain areas. *Synapse* 2015;69(11):533-542.
- Navarro-Torné A, Gomes Dias J, Hrubá F, Lopalco PL, Pastore Celentano L, Amato-Gauci AJ, Invasive Pneumococcal Disease Study Group. Risk factors for death from invasive pneumococcal disease, Europe, 2010. *Emerging infectious diseases* 2015;21(3):417-425.
- Nedorezov V, D'Angelo A, Bartalini O, Bellini V, Capogni M, Casano LE, et al, Ghio F. Disintegration of ¹²C nuclei by 700-1500 MeV photons. *Nuclear physics A* 2015;940:264-278.
- Neri A, Pezzotti P, Fazio C, Vacca P, D'Ancona F, Caporali MG, Stefanelli P. Epidemiological and molecular characterization of invasive meningococcal Disease in Italy, 2008/09-2012/13. *PLoS One* 2015;10(10):e0139376.
- Niceta M, Stellacci E, Gripp KW, Zampino G, Kousi M, Anselmi M, Traversa A, Ciolfi A, Stabley DL, Bruselles A, Caputo V, Cecchetti S, Prudente S, Fiorenza MT, Boitani C, Philip N, Niyazov D, Leoni C, Nakane T, Keppler-Noreuil K, Braddock SR, Gillesen-Kaesbach G, Palleschi A, Campeau PM, Lee Brendan HL, Pouponnot C, Stella L, Bocchinfuso G, Katsanis N, Sol-Church K, Tartaglia M. Mutations impairing GSK3-mediated MAF phosphorylation cause cataract, deafness, intellectual disability, seizures, and a Down syndrome-like facies. *American journal of human genetics* 2015;96(5):816-825.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Nuccetelli C, Leonardi F, Trevisi R. A new accurate and flexible index to assess the contribution of building materials to indoor gamma exposure. *Journal of environmental radioactivity* 2015;143:70-75.
- Nuccetelli C, Pontikes Y, Leonardi F, Trevisi R. New perspectives and issues arising from the introduction of (NORM) residues in building materials: a critical assessment on the radiological behaviour. *Construction and building materials* 2015;82:323-331.
- Oggioni MR, Cohelo JR, Furi L, Knight D, Viti C, Orefici G, Martinez JL, Freitas AT, Coque TM, Morrissey I, BIOHYPO Consortium. Significant differences characterise the correlation coefficients between biocide and antibiotic susceptibility profiles in staphylococcus aureus. *Current pharmaceutical design* 2015;21(16):2054-2057.
- Ohno Y, Attizzani GF, Barbanti M, D'Errigo P, Grossi C, Còvello RD, Onorati F, Santini F, Rantucci M, Rosato S, Santoro G, Fusco D, Tamburino C, Seccareccia F, OBSERVANT Research Group. Transcatheter aortic valve replacement for severe aortic stenosis patients undergoing chronic dialysis [letter]. *Journal of the American College of Cardiology* 2015;66(1):93-94.
- Oliva G, Nieto J, Foglia Manzillo V, Cappiello S, Fiorentino E, Di Muccio T, Scalone A, Moreno J, Chicharro C, Carrillo E, Butaud T, Guegand L, Martin V, Cuisinier A, McGahie D, Gueguen S, Cañavate C, Gradoni L. A randomised, double-blind, controlled efficacy trial of the LIESP/QA-21 vaccine in naive dogs exposed to two *Leishmania infantum* transmission seasons. *PLoS neglected tropical diseases* 2015;8(10):e3213.
- Olivieri A, Bertuccini L, Deligianni E, Franke-Fayard B, Currà C, Siden-Kiamos I, Hanssen E, Grasso F, Superti F, Pace T, Fratini F, Janse CJ, Ponzi M. Distinct properties of the egress-related osmotrophic bodies in male and female gametocytes of the rodent malaria parasite *Plasmodium berghei*. *Cellular microbiology* 2015;17(3):355-368.
- Olivieri A, Fazzini C, Medda E, The Italian Study Group for Congenital Hypothyroidism. Multiple factors influencing the incidence of congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Hormone research in paediatrics* 2015;83(2):86-93.
- Olivieri A, Giampaoli S, Stacchini P, Pastorelli AA, Da Cas R, Rotondi D, Palmieri L, Donfrancesco C, Lo Nocer S, Vannucchi S. Prevenzione dei disordini da carenza iodica e delle malattie dovute a eccessivo consumo di sale: due strategie compatibili. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(1):14-16.
- Olivieri A, Radetti G, Medda E, Italian Study Group for Congenital Hypothyroidism. Incidence of congenital hypothyroidism in the Autonomous Province of Bolzano: benefit of increased iodine intake. *Journal of endocrinological investigation* 2015;8(2):185-187.
- Olivieri A, Weber G, Cassio A, Costa P, Calaciura F, Medda E, Vigone MC, De Flüppis T, Gelmini G, Marelli F, Di Russo V, Persani L. Congenital hypothyroidism in twin couples and triplets [abstract]. *Hormone research in paediatrics* 2015;84(1 Suppl):120.
- Orienti I, Meco D, Di Francesco M, Cusano G, Popoli P, Potenza R, Armida M, Falconi M, Teti G, Gotti R, Zucchetti M, Riccardi R. Nanoencapsulation of fenretinide in glucosamine butyrate-gelatin matrice as a mean to improve its oral bioavailability. *Journal of nanomedicine and nanotechnology* 2015;6(3):1000292.
- Ortolani E, Quadrini F, Bellisario D, Santo L, Polimeni A, Santarsiero A. Mechanical qualification of collagen membranes used in dentistry. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;51(3):229-235.
- Ortona E, Colasanti T, Derme M, Iannini I, Vomero M, Sorice M, D'Alessandro F, Nanni Costa A, Malorni W, Framarino dei Malatesta ML. Serum anti-phospholipid antibodies in transplanted patients: potential follow-up markers to assess pregnancy risk? [letter]. *Transplantation* 2015;99(9):e152-154.
- Ottini L, Rizzolo P, Siniscalchi E, Zijno A, Silvestri V, Crebelli R, Marcon F. Gene promoter methylation and DNA repair capacity in monozygotic twins with discordant smoking habits. *Mutation research-genetic toxicology and environmental mutagenesis* 2015;779:57-64.
- Pacifici R, Pichini S, Graziano S, Pellegrini M, Massaro G, Beatrice F. Successful nicotine intake in medical assisted use of e-cigarettes: a pilot study. *International journal of environmental research and public health* 2015;12(7):7638-7646.
- Palladino G, Loizzo S, Fortuna A, Canterini S, Palombi F, Erickson RP, Mangia F, Fiorenza MT. Visual evoked potentials of Niemann-Pick type C1 mice reveal an impairment of the visual pathway that is rescued by 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *Orphanet journal of rare diseases* 2015;10(1):133.
- Palombi L, Galluzzo CM, Andreotti M, Liotta G, Jere H, Sagno J, Luhanga R, Mancinelli S, Amici R, Marazzi MC, Vella S, Giuliano M. Drug resistance mutations 18 months after discontinuation of nevirapine-based ART for prevention of mother-to-child transmission of HIV in Malawi. *Journal of antimicrobial chemotherapy* 2015;70(10):2881-2884.
- Palumbo G, Mirabella F, Gigantesco A, Romano G, Cascavilla I, Del Re D, Gruppo Venus. Convegno Dalla ricerca alla pratica: prevenzione e intervento precoce per il rischio di depressione post partum. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 2 marzo 2015, *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(6):11-14.
- Panaiotov S, Simeonovski I, Levterova V, Karamfilov V, Brankova N, Tankova K, Campbell K, Jacob P, Helmi K, Boots B, D'Ugo E, Marcheggiani S, Mancini L, Breitenbach U, Mielke E, Kantardjiev T. Two-year monitoring of water samples

Rapporti ISTISAN 16/17

- from Dam of Iskar and the Black Sea, Bulgaria, by molecular analysis: focus on *Mycobacterium* spp. *International journal of environmental research and public health* 2015;12(7):7430-7443.
- Panei P, Mattioli B, Vella S, Ricciardi W. Non communicable diseases foresight in the European Region: THE FRESHER PROJECT (FoResight and Modelling for European Health Policy and Regulation). *Health policy* 2015;2(2):23-29.
- Panei P. Commento a: Il registro ADHD della Regione Lombardia. Uno strumento per migliorare i percorsi di cura. *Medico e bambino* 2015;34(3):162.
- Panusa A, Petrucci R, Marrosu G, Multari G, Gallo FR. UHPLC-PDA-ESI-TOF/MS metabolic profiling of *Arctostaphylos pungens* and *Arctostaphylos uva-ursi*. A comparative study of phenolic compounds from leaf methanolic extracts. *Phytochemistry* 2015;115:79-88.
- Paoloni M, Bernetti A, Belelli A, Brignoli O, Buoso S, Caputi AP, Catani F, Coclite D, Fini M, Mantovani L, Migliore A, Napolitano A, Viora U, Santilli V. Appropriateness of clinical and organizational criteria for intra-articular injection therapies in osteoarthritis. A Delphi method consensus initiative among experts in Italy. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;51(2):131-138.
- Papadopoulos A, Sioen I, Cubadda F, Ozer H, Oktay Basegmez HI, Turrini A, López Esteban MT, Fernández San Juan PM, Sokolic-Mihalak D, Jurkovic M, De Henauw S, Aureli F, Vin K, Sirot V. TDS exposure project: application of the analytic hierarchy process for the prioritization of substances to be analyzed in a total diet study. *Food and chemical toxicology* 2015;76:46-53.
- Parlanti E, Pietraforte D, Iorio E, Visentin S, De Nuccio C, Zijno A, D'Errico MR, Simonelli V, Sanchez M, Fattibene P, Falchi M, Dogliotti E. An altered redox balance and increased genetic instability characterize primary fibroblasts derived from xeroderma pigmentosum group A patients. *Mutation research-fundamental and molecular mechanisms of mutagenesis* 2015;782:34-43.
- Pascale E, Ferraguti G, Codazzo C, Passarelli F, Mancinelli R, Bonvicini C, Bruno SM, Lucarelli M, Ceccanti M. Alcohol dependence and serotonin transporter functional polymorphism 5-HTTLPR and rs25531 in an Italian population. *Alcohol and alcoholism* 2015;50(3):259-265.
- Pastorelli AA, Stacchini P, Olivieri A. Daily iodine intake and the impact of salt reduction on iodine prophylaxis in the Italian population. *European journal of clinical nutrition* 2015;69(2):211-215.
- Patriarca M, Weykamp C, Arnaud J, Jones RL, Parsons PJ, Taylor A. Traceable assigned value in external quality assessment schemes compared to those obtained by alternative procedures: a case study for Cu, Se and Zn in serum. *Journal of analytical atomic spectrometry* 2015;30:148-153.
- Pellegrinelli L, Bubba L, Primache V, Chiaramonte I, Ruggeri FM, Fiore L, Binda S. Burden of pediatric hospitalizations associated with Rotavirus gastroenteritis in Lombardy (Northern Italy) before immunization program. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;51(4):346-351.
- Pelosi E, Castelli G, Testa U. Targeting LSCs through membrane antigens selectively or preferentially expressed on these cells. *Blood cells molecules and diseases* 2015;55(4):336-346.
- Peruzzo A, Solinas G, Asara Y, Forte G, Bocca B, Tolu F, Malaguarnera L, Montella A, Madeddu R. Association of trace elements with lipid profiles and glycaemic control in patients with type 1 diabetes mellitus in northern Sardinia, Italy: an observational study. *Chemosphere* 2015;132:101-107.
- Petaccia M, Condello M, Giansanti L, La Bella A, Leonelli F, Meschini S, Gradella Villalva D, Pellegrini E, Ceccacci F, Galantini L, Mancini G. Inclusion of new 5-fluorouracil amphiphilic derivatives in liposome formulation for cancer treatment. *MedChemComm* 2015;6:1639-1642.
- Petrella V, Aceto S, Musacchia F, Colonna V, Robinson M, Benes V, Cicotti G, Bongiorno G, Gradoni L, Volf P, Salvemini M. De novo assembly and sex-specific transcriptome profiling in the sand fly *Phlebotomus perniciosus* (Diptera, Phlebotominae), a major Old World vector of *Leishmania infantum*. *BMC genomics* 2015;16:847.
- Petrini C, Alleva E. Medicine saved ethics. Has ethics harmed medicine? *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;51(4):265-266.
- Petrini C, Alleva E. Medicine saved ethics. Has ethics harmed medicine? *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;51(4):265-266.
- Petrini C, Alleva E. On the oligopoly of academic publishers [editorial]. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;51(4):259-260.
- Petrini C, Ricciardi G. Ethical issues in public health surveillance: drawing inspiration from ethical frameworks. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;51(4):270-276.
- Petrini C, Ricciardi G. The Code of Ethics of the Italian National Institute of Health. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;51(1):3-4.
- Petrini C. A new tool in the global fight against the traffic in human organ. *Clinica terapeutica* 2015;166(1):18-19.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Petrini C. Codes for health care consultation: which definitions? Which experiences? *American journal of bioethics* 2015;15(5):67-69.
- Petrini C. Dovere di coerenza. Il principio di non commerciabilità del corpo umano. *L'Osservatore romano* 2015;16 gen,155(11):4.
- Petrini C. Efficacia (o meno) dei trattati internazionali di sanità pubblica. Quel sottile discriminine. *L'Osservatore romano* 2015;2 ott,155(224):4.
- Petrini C. Facial transplants: current situation and ethical issues. *Clinica terapeutica* 2015;166(5):215-217.
- Petrini C. Farmaci per soli ricchi. Insostenibili i costi di medicine assai efficaci per combattere malattie tumorali. *L'Osservatore romano* 2015;20 dic,155(291):5.
- Petrini C. Il Codice di Etica dell'Istituto Superiore di Sanità. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(1):11-13.
- Petrini C. Il dilemma del paternalismo. Medici e consenso informato nel caso Montgomery. *L'Osservatore romano* 2015;10 apr,155(81):4.
- Petrini C. Il rischio di curare. Medici e procedure. *L'Osservatore romano* 2015;4 mar,155(51):5.
- Petrini C. In defence of non-remunerated blood donation. *Clinica terapeutica* 2015;166(1):20-22.
- Petrini C. In difesa della donazione non retribuita [editorial]. *Noi in FIDAS* 2015;15(2):15.
- Petrini C. Information to be given to patients: a UK judgment marks a turning point. *Clinica terapeutica* 2015;166(4):168-169.
- Petrini C. La cicala e la formica. Limiti e paradossi del principio di precauzione. *L'Osservatore romano* 2015;29 gen,155(22):5.
- Petrini C. La difficile trasparenza. Un nuovo regolamento europeo sulla sperimentazione clinica. *L'Osservatore romano* 2015;22 apr,155(91):5.
- Petrini C. L'ago della bilancia. Compie dieci anni la Carta europea dei ricercatori. *L'Osservatore romano* 2015;4 gen,155(2):4.
- Petrini C. Luci e ombre nell'accessibilità dei risultati delle sperimentazioni farmaceutiche. L'insostenibile leggerezza dei database. *L'Osservatore romano* 2015;21 ott,155(40):4.
- Petrini C. Medicina personalizzata. Il metodo adattativo nella sperimentazione dei trattamenti. *L'Osservatore romano* 2015;2 giu,155(123):4.
- Petrini C. Medicina su misura. Per ottimizzare l'efficacia di terapie mirate. *L'Osservatore romano* 2015;22 ago,155(189):4.
- Petrini C. Meno cure ai più poveri. Difficile attuazione del codice per il reclutamento internazionale di personale sanitario. *L'Osservatore romano* 2015;8 ago,155(179):4.
- Petrini C. Nelle nuove tecnologie sanitarie. Chi controlla i controllori? *L'Osservatore romano* 2015;13 Ott,155(233):4.
- Petrini C. Neuroscienze ed etica. Un rapporto statunitense. *L'Osservatore romano* 2015;7 mag,155(102):4.
- Petrini C. On akrasia and the "prevention paradox". *Clinica terapeutica* 2015;166(2):85-86.
- Petrini C. On the "pendulum" of bioethics. *Clinica terapeutica* 2015;166(2):82-84.
- Petrini C. On the tenth anniversary of the Universal Declaration on Bioethics and Human Rights. *Clinica terapeutica* 2015;166(6):236-237.
- Petrini C. Organ allocation policies according to EU National Bioethics Committees: a comparison. *Transplantation proceedings* 2015;47:2106-2108.
- Petrini C. Ossessione da controllo. Quindici anni fa veniva sequenziato il genoma umano. *L'Osservatore romano* 2015;26 giugno,155(143):4.
- Petrini C. Per fare gli interessi del bambino. La nozione di "rischio minimo" nella sperimentazione in pediatria. *L'Osservatore romano* 2015;12 feb,155(34):4.
- Petrini C. Proust non basterebbe. Perdita della memoria e nuove frontiere della medicina. *L'Osservatore romano* 2015;8 lug,155(152):5.
- Petrini C. Scienziati e dignità umana. La medicina salvò l'etica (o forse no). *L'Osservatore romano* 2015;10 sett,155(205):4.
- Petrini C. Se la competizione fra scienziati genera bufale. *L'Osservatore romano* 2015;21 mag,155(113):5.
- Petrini C. Se la mummia non dà il consenso. Per un'etica della ricerca sul materiale biologico umano. *L'Osservatore romano* 2015;19 feb,155(40):4.
- Petrini C. Some ethical implications of "adaptive" trials [editorial]. *Clinica terapeutica* 2015;166(4):149-150.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Petrini C. Uno strumento per la valutazione delle iniziative di sanità pubblica: aspetti operativi e implicazioni teoriche. *Igiene e sanità pubblica* 2015;71(3):327-334.
- Petrocchi-Passeri P, Cero C, Cutarelli A, Frank C, Severini C, Bartolomucci A, Possenti R. The VGF-derived peptide TLQP-62 modulates insulin secretion and glucose homeostasis. *Journal of molecular endocrinology* 2015;54(3):227-239.
- Petrone L, Vanini V, Petruccioli E, Ettore GM, Busi Rizzi E, Schininà V, Girardi E, Ludovisi A, Gómez-Morales MA, Pozio E, Teggi A, Goletti D. IL-4 specific-response in whole blood associates with human Cystic Echinococcosis and cyst activity. *Journal of infection* 2015;70(3):299-306.
- Petrone L, Vanini V, Petruccioli E, Ettore GM, Schininà V, Busi Rizzi E, Ludovisi A, Corpolongo A, Ippolito G, Pozio E, Teggi A, Goletti D. Polyfunctional specific response to Echinococcus granulosus associates to the biological activity of the cysts. *PLoS neglected tropical diseases* 2015;9(11):e0004209.
- Picardi A, Fagnani C, Medda E, Toccaceli V, Brambilla P, Stazi MA. Genetic and environmental influences underlying the relationship between autistic traits and temperament and character dimensions in adulthood. *Comprehensive psychiatry* 2015;58:178-188.
- Piccaro G, Poce G, Biava M, Giannoni F, Fattorini L. Activity of lipophilic and hydrophilic drugs against dormant and replicating Mycobacterium tuberculosis. *Journal of antibiotics* 2015;68(11):711-714.
- Piccini V, Facco G, Catalano L, Pupella S, Marano G, Grazzini G. Reazioni indesiderate alla donazione di sangue ed emocomponenti: reazioni vaso-vagali ed ematomi [abstract]. *Blood transfusion* 2015;13(2 Suppl):s229.
- Piccini V, Marano G, Catalano L, Farina B, Pupella S, Vaglio S, Facco G, Grazzini G. Eventi avversi polmonari associati alla trasfusione per tipologia di emocomponente: dati nazionali, 2009-2013 [abstract]. *Blood transfusion* 2015;13(2 Suppl):s176.
- Pichini S, Marchei E, Martello S, Gottardi M, Pellegrini M, Svaizer F, Lotti A, Chiarotti M, Pacifici R. Identification and quantification of 11-nor- Δ^9 -tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid glucuronide (THC-COOH-glu) in hair by ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry as a potential hair biomarker of cannabis use. *Forensic science international* 2015;249:47-51.
- Pichini S, Rotolo MC, Bellotti P, Minutillo A, Mastrobattista L, Pacifici R. Quali-quantitative analysis of best selling drugs from pharmacy, street market and traditional herbal medicine: a pilot study of market surveillance in Senegal. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 2015;104:62-66.
- Pierdominici M, Maselli A, Varano B, Barbati C, Cesaro P, Spada C, Zullo A, Lorenzetti R, Rosati M, Rainaldi G, Limiti MR, Guidi L, Conti L, Gessani S. Linking estrogen receptor β expression with inflammatory bowel disease activity. *Oncotarget* 2015;6(38):40443-40451.
- Pietrantoni A, Fortuna C, Remoli ME, Ciufolini MG, Superti F. Bovine lactoferrin inhibits Toscana virus infection by binding to heparan sulphate. *Viruses* 2015;7(2):480-495.
- Pinnetti C, Tintoni M, Ammassari A, Tamburrini E, Bernardi S, Liuzzi G, Scambia G, Perno CF, Florida M, Antinori A, Cavaliere AF. Successful prevention of HIV mother-to-child transmission with dolutegravir-based combination antiretroviral therapy in a vertically infected pregnant woman with multiclass highly drug-resistant HIV-1 [letter]. *AIDS* 2015;29(18):2534-2537.
- Piras P, Orletti R, Bella A. Indagine sulla concentrazione di arsenico nei prodotti della pesca lagunare in un'area estrattivo-industriale del Sulcis-Iglesiente, Sardegna. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(5):i-ii.
- Pirillo MF, Scarcella P, Andreotti M, Jere H, Buonomo E, Sagno J, Amici R, Mancini MG, Leone P, Ceffa S, Mancinelli S, Marazzi MC, Vella S, Palombi L, Giuliano M. Hepatitis B virus mother-to-child transmission among HIV-infected women receiving lamivudine-containing antiretroviral regimens during pregnancy and breastfeeding. *Journal of viral hepatitis* 2015;22(3):289-296.
- Piscopo P, Tosto G, Belli C, Talarico G, Galimberti D, Gasparini M, Canevelli M, Poleggi A, Crestini A, Albani D, Forloni G, Lucca U, Quadri P, Tettamanti M, Fenoglio C, Scarpini E, Bruno G, Vanacore N, Confaloni A. SORL1 gene is associated with the conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease* 2015;46(3):771-776.
- Pocchiarri M, Ladogana A. Rethinking of doxycycline therapy in Creutzfeldt-Jakob disease [editorial]. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry* 2015;85(7):705.
- Pompili M, Vichi M, Dinelli E, Pycha R, Valera P, Albanese S, Lima A, De Vivo B, Cicchella D, Fiorillo A, Amore M, Girardi P, Baldessarini RJ. Relationships of local lithium concentrations in drinking water to regional suicide rates in Italy. *World journal of biological psychiatry* 2015;16(8):567-574.
- Pomponio G, Savary CC, Parmentier C, Bois FY, Guillozou A, Romanelli L, Richert L, Di Consiglio E, Testai E. *In vitro* kinetics of amiodarone and its major metabolite in two human liver cell models after acute and repeated treatments. *Toxicology in vitro* 2015;30(1 Pt A):36-51.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Pomponio G, Zurich MG, Schultz L, Weiss DG, Romanelli L, Gramowski-Voss A, Di Consiglio E, Testai E. Amiodarone biokinetics, the formation of its major oxidative metabolite and neurotoxicity after acute and repeated exposure of brain cell cultures. *Toxicology in vitro* 2015;30(1 Pt A):192-202.
- Porteri C, Petriani C. Research involving subjects with Alzheimer's disease in Italy: the possible role of family members. *BMC medical ethics* 2015;16:12.
- Poscia A, La Milia DI, Lohmeyer F, Teleman AA, de Waure C, Ricciardi W. Sexual behaviours and preconception health in Italian university students. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;51(2):116-120.
- Prestinacci F, Pezzotti P, Pantosti A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathogens and global health* 2015;Epub 2015 Sep 7;http://dx.doi.org/10.1179/204773215Y.0000000030.
- Priori R, Minniti A, Derme M, Antonazzo B, Brancatisano F, Ghirini S, Valesini G, Framarino dei Malatesta ML. Quality of sexual life in women with primary Sjögren syndrome. *Journal of rheumatology* 2015;42(8):1427-1431.
- Proietti I, Frazzoli C, Mantovani A. Exploiting nutritional value of staple foods in the world's semi-arid areas: risks, benefits, challenges and opportunities of sorghum. *Healthcare* 2015;3:172-193.
- Properzi F, Ferroni E, Poleggi A, Vinci R. The regulation of exosome functions in the CNS: implications for neurodegeneration. *Swiss medical weekly* 2015;145:w14204.
- Pucci C, Scipioni A, Diocianiti M, La Mesa C, Pérez Losada J, Pons R. Catanionic vesicles and DNA complexes: a strategy towards novel gene delivery systems. *RSC advances* 2015;5:81168-81175.
- Pucci G, Medda E, Tarnoky AD, Tarnoky DL, Kovacs A, Molnar AA, Battista F, Abu Shrikeh B, Salemi M, Stazi MA, Schillaci G. Genetic and environmental determinants of inappropriate left ventricular mass. A twin study [abstract]. *Journal of hypertension* 2015;33(e-Suppl 1):e166.
- Pucci G, Medda E, Tarnoky AD, Tarnoky DL, Kovacs A, Molnar AA, Battista F, Anastasio F, Abu Shrikeh B, Salemi M, Stazi MA, Schillaci G. Genetic and environmental determinants of inappropriate left ventricular mass. A twin study [abstract]. *High blood pressure and cardiovascular prevention* 2015;22(3):353-354.
- Pupella S, Suligoi B, Regine V, Facco G, Raimondo M, Piccinini V, Grazzini G. Studio prospettico tra i donatori di sangue sui comportamenti sessuali a rischio per infezione da HIV [abstract]. *Blood transfusion* 2015;13(2 Suppl):s182.
- Quaranta MT, Olivetta E, Sanchez M, Spinello I, Paolillo R, Arenaccio C, Federico M, Labbaye C. miR-146a controls CXCR4 expression in a pathway that involves PLZF and can be used to inhibit HIV-1 infection of CD4+ T lymphocytes. *Virology* 2015;478C:27-38.
- Radicioni G, Stringaro A, Molinari A, Nocca G, Longhi R, Pirolli D, Scarano E, Iavarone F, Manconi B, Cabras T, Messina I, Castagnola M, Vitali A. Characterization of the cell penetrating properties of a human salivary proline-rich peptide. *Biochimica et biophysica acta* 2015;1848(11 Pt A):2868-2877.
- Raimondo M, Facco G, Regine V, Pupella S, Grazzini G, Suligoi B. HIV-positive blood donors unaware of their sexual at-risk behaviours before donation in Italy. *Vox sanguinis* 2015;Epub 2015 Sep 28;https://dx.doi.org/10.1111/vox.12328.
- Raimondo M, Pupella S, Regine V, Facco G, Piccinini V, Grazzini G, Suligoi B. Donazione del sangue e comportamenti a rischio che incidono sulla sicurezza trasfusionale. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(7-8):3-6.
- Raucci U, Vanacore N, Paolino MC, Silenzi R, Marianni R, Urbano A, Reale A, Villa MP, Parisi P. Vertigo/dizziness in pediatric emergency department: Five years' experience. *Cephalalgia* 2015;2015 Sep 15;http://dx.doi.org/10.1177/0333102415606078.
- Reboredo-Fernández A, Ares-Mazás E, Cacciò SM, Gómez-Couso H. Occurrence of Giardia and Cryptosporidium in wild birds in Galicia (Northwest Spain). *Parasitology* 2015;142(7):917-925.
- Reboredo-Fernández A, Ares-Mazás E, Martínez-Cedeira JA, Romero-Suances R, Cacciò SM, Gómez-Couso H. Giardia and Cryptosporidium in cetaceans on the European Atlantic coast. *Parasitology research* 2015;114(2):693-698.
- Recordati C, De Maglie M, Bianchessi S, Argenti S, Cella C, Mattiello S, Cubadda F, Aureli F, D'Amato M, Raggi A, Lenardi C, Milani P, Scanziani E. Tissue distribution and acute toxicity of silver after single intravenous administration in mice: nano-specific and size-dependent effects. *Particle and fibre toxicology* 2015;13(1):12.
- Regine V, Pugliese L, Gios L, Mirandola M, Suligoi B. Gruppo di lavoro SIALON II. Il contributo dell'Istituto Superiore di Sanità al Progetto Europeo SIALON II Capacity building in combining targeted prevention with meaningful HIV surveillance among MSM. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(11):3-8.
- Rehm J, Anderson P, Barry J, Dimitrov P, Elekes Z, Feijao F, Frick U, Gual A, Gmel G, Kraus L, Marmet S, Raninen J, Rehm MX, Scafato E, Shield KD, Trapencieris M, Gmel G. Prevalence of and potential influencing factors for alcohol dependence in Europe. *European addiction research* 2015;21(1):6-18.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Reichard MV, Criffield M, Thomas JE, Parritte JM, Cunningham M, Onorato D, Logon K, Interisano M, Marucci G, Pozio E. High prevalence of *Trichinella pseudospiralis* in Florida panthers (*Puma concolor coryi*). *Parasites & vectors* 2015;67:8.
- Remoli ME, Bongiorno G, Fortuna C, Marchi A, Bianchi R, Khoury C, Ciufolini MG, Gramiccia M. Experimental evaluation of sand fly collection and storage methods for the isolation and molecular detection of Phlebotomus-borne viruses. *Parasites & vectors* 2015;8:576.
- Remoli ME, Marchi A, Fortuna C, Benedetti E, Minelli G, Fiorentini C, Mel R, Venturi G, Ciufolini MG. Anti-tick borne encephalitis (TBE) virus neutralizing antibodies dynamics in natural infections versus vaccination. *Pathogens and disease* 2015;73(2):1-3.
- Renzoni A, Pirrera A, Novello F, Diamante MS, Guarino C. Implementation of European Council Resolution ResAP(2008)1 in Italy. National and regional regulation of tattoo practices: diversity and challenges. *Current problems in dermatology* 2015;48:201-205.
- Reuveni E, Samson AO, Giuliani A. Principal component analysis of mouse genomes unravels strong genetic robustness during evolution. *International journal of medical biotechnology & genetics* 2015;(1 Suppl):001,1-6.
- Riccardo F, Dente MG, Kärki T, Fabiani M, Napoli C, Chiarezza A, Rossi GP, Munoz CV, Noori T, Declich S. Towards a European framework to monitor infectious diseases among migrant populations: design and applicability. *International journal of environmental research and public health* 2015;12(9):11640-11661.
- Riccardo F, Giorgi Rossi P, Chiarenza A, Noori T, Declich S. Letter to the editor: responding to a call for action - Where are we now? [letter]. *Eurosurveillance* 2015;20(50):30096.
- Riccioni R, Lulli V, Castelli G, Biffoni M, Tiberio R, Pelosi E, Lo-Coco F, Testa U. miR-21 is overexpressed in NPM1-mutant acute myeloid leukemias. *Leukemia research* 2015;39(2):221-228.
- Riccomi A, Palma C. B cells and programmed death-ligand 2 signaling are required for maximal interferon- γ recall response by splenic CD4⁺ memory T cells of mice vaccinated with *Mycobacterium tuberculosis* Ag85B. *PLoS One* 2015;10(9):e0137783.
- Rinaldi AO, Sanserverino I, Purificato C, Cortese A, Mechelli R, Francisci S, Salvetti M, Millefiorini E, Gessani S, Gauzzi MC. Increased circulating levels of vitamin D binding protein in MS Patients. *Toxins* 2015;7(1):129-137.
- Rizzato L. Il Centro Nazionale Trapianti operativo [proceedings]. *Trapianti* 2015;19(4):145-146.
- Rizzo S, Menta S, Benincori T, Ferretti R, Pierini M, Cirilli R, Sannicolò F. Determination of the enantiomerization barrier of the residual enantiomers of C3-symmetric tris[3-(1-methyl-2-alkyl)indolyl] phosphane oxides: case study of a multitasking HPLC investigation based on an immobilized polysaccharide stationary phase. *Chirality* 2015;27(12):888-899.
- Rizzoli A, Bolzoni L, Chadwick EA, Capelli G, Montarsi F, Grisenti M, de la Puente JM, Muñoz J, Figuerola J, Soriguer R, Anfora G, Di Luca M, Rosà R. Understanding West Nile virus ecology in Europe: *Culex pipiens* host feeding preference in a hotspot of virus emergence. *Parasites & vectors* 2015;8(1):213.
- Rogante M, Kairy D, Giacomozzi C, Grigioni M. A quality assessment of systematic reviews on telerehabilitation: what does the evidence tell us? *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;51(1):11-18.
- Romano S, Coarelli G, Marcotulli C, Leonardi L, Piccolo F, Spadaro M, Frontali M, Ferraldeschi M, Vulpiani MC, Ponzelli F, Salvetti M, Orzi F, Petrucci A, Vanacore N, Casali C, Ristori G. Riluzole in patients with hereditary cerebellar ataxia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet neurology* 2015;14(10):985-991.
- Romiti A, Raffa S, Di Rocco R, Roberto M, Milano A, Zullo A, Leone L, Ranieri D, Mazzetta F, Medda E, Sarcina I, Barucca V, D'Antonio C, Durante V, Ferri M, Torrisi MR, Marchetti P. Circulating tumor cells count predicts survival in colorectal cancer patients. *Journal of gastrointestinal and liver diseases* 2015;23(3):279-284.
- Roncaglioni A, Benfenati E, Mantovani A, Fiorino F, Perissutti E, Lorenzetti S. The role of in silico tools in supporting the application of the substitution principle. *ALTEX* 2015;32(2):151-153.
- Rosi A, Ricci Vitiani L, Biffoni M, Grande S, Luciani AM, Palma A, Runci D, Cappellari M, De Maria R, Guidoni L, Pallini R, Viti V. 1H NMR spectroscopy of glioblastoma stem-like cells identifies alpha-aminoadipate as a marker of tumor aggressiveness. *NMR in biomedicine* 2015;28(3):317-326.
- Rossi S, Baili P, Capocaccia R, Caldora M, Carrani E, Minicozzi P, Pierannunzio D, Santaquilani M, Trama A, Allemani C, Belot A, Buzzoni C, Lorez M, De Angelis R, EURO CARE-5 Working Group. The EURO CARE-5 study on cancer survival in Europe 1999–2007: database, quality checks and statistical analysis methods. *European journal of cancer* 2015;51:2104-2119.
- Rossi S, Benaglia M, Cirilli R, Benincori T. Synthesis of novel chiral bithiophene-based phosphine oxides as Lewis bases in organocatalytic stereoselective reactions. *Asymmetric catalysis* 2015;2:17-25.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Rota MC, Caporali MG, Napoli C, Bella A, Giannitelli S, Scaturro M, Fontana S, Ricci ML. Rapporto annuale sulla legionellosi in Italia nel 2014. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(11):14-19.
- Rubini S, Barbieri S, Pavoni E, Bertasi B, Cozzi L, Bergamini M, Suffredini E. Risk associated to *Vibrio parahaemolyticus* in shellfish in Ferrara (Emilia Romagna) [abstract]. *European journal of public health* 2015;25(3 Suppl):416-417.
- Ruggeri FM, Bonomo P, Ianiro G, Battistone A, Delogu R, Germinario C, Chironna M, Triassi M, Campagnuolo R, Cicala A, Giammanco GM, Castiglia P, Serra C, Gaggioli A, Fiore L. Rotavirus genotypes in sewage treatment plants and in children hospitalized with acute diarrhea in Italy, 2010 and 2011. *Applied and environmental microbiology* 2015;81(1):241-249.
- Ruggeri J, Pesciaroli M, Foresti F, Giacomini E, Luzzaro M, Ossiprandi MC, Corradi A, Lombardi G, Pasquali P, Alborali GL. Inactivated *Salmonella enterica* serovar Typhimurium monophasic variant (S. Typhimurium 1,4,[5],12:i-) in sows is effective to control infection in piglets under field condition. *Veterinary microbiology* 2015;180(1-2):82-89.
- Russo G, Miglietta A, Pezzotti P, Mabvouna BR, Mayaka GB, Sanou SM, Stefanelli P, Vullo V, Rezza G. Vaccine coverage and determinants of incomplete vaccination in children aged 12-13 months in Dschang, West Region, Cameroon: a cross-sectional survey during a polio outbreak. *BMC public health* 2015;15:630.
- Sabbatucci M, Covino DA, Purificato C, Mallano A, Federico M, Lu J, Rinaldi AO, Pellegrini M, Bona R, Michelini Z, Cara A, Vella S, Gessani S, Andreotti M, Fantuzzi L. Endogenous CCL2 neutralization restricts HIV-1 replication in primary human macrophages by inhibiting viral DNA accumulation. *Retrovirology* 2015;12:47.
- Sacchetti M, Mantelli F, Merlo D, Lambiase A. Systematic review of randomized clinical trials on safety and efficacy of pharmacological and nonpharmacological treatments for retinitis pigmentosa. *Journal of ophthalmology* 2015;2015:737053.
- Salfa MC, Regine V, Bruning AHL, Ferri M, Camoni L, Raimondo M, Suligoi B, STD Surveillance Working Group. Sexually transmitted diseases among Italian women in 1991-2011. *British journal of medicine and medical research* 2015;5(1):41-49.
- Salfa MC, Regine V, Ferri M, Suligoi B, Rete sentinella dei centri clinici e dei laboratori di microbiologia clinica per le infezioni sessualmente trasmesse. Le infezioni sessualmente trasmesse: aggiornamento dei dati dei due sistemi di sorveglianza sentinella attivi in Italia al 31 dicembre 2013. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(2):3-43.
- Salfa MC, Suligoi B, Italian STI Laboratory-based Surveillance Working Group. Prevalence of *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* and *Neisseria gonorrhoeae* based on data collected by a network of clinical microbiology laboratories, in Italy. *Advances in microbiology, infectious diseases and public health* 2015;Epub 2015 Dec 20:http://dx.doi.org/10.1007/5584_2015_5015.
- Salmaso S. L'epidemiologia a supporto della prevenzione e promozione della salute nel riordino dell'ISS. *Epidemiologia & prevenzione* 2015;39(2):75-76.
- Salvan A, Ranucci A, Lagorio S, Magnani C, SETIL Research Group. Childhood leukemia and 50 Hz magnetic fields: findings from the Italian SETIL case-control study. *International journal of environmental research and public health* 2015;12(2):2184-2204.
- Sampaolo L. Publications and new products. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries* 2015;11(1):38.
- Sampaolo L. Publications and new products. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries* 2015;11(2):57-60.
- Sampaolo L. Publications and new products. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries* 2015;11(3):75-78.
- Sampaolo L. Publications and new products. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries* 2015;11(4):47-51.
- Sanarico N, D'Amato S, Picconi O, Fnsoli B, Buttò S, Italian Network for HIV Characterization. Building up a collaborative network for the surveillance of HIV genetic diversity in Italy. A pilot study. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;51(4):321-326.
- Sánchez-Bailón MP, Calcabrini A, Mayoral-Varo V, Molinari A, Wagner K, Pérez Losada J, Ciordia S, Albar JP, Martín-Pérez J. Cyr61 as mediator of Src signaling in triple negative breast cancer cells. *Oncotarget* 2015;6(15):13520-13538.
- Sanchez-Juan P, Bishop M, Kovacs GG, Calero M, Aulchenko YS, Ladogana A, Boyd A, Lewis V, Ponto C, Calero O, Poleggi A, Carracedo A, van der Lee SJ, Rivadeneira F, Hofman A, Haik S, Combarros O, Berciano J, Uitterlinden AG, Collins SJ, Budka H, Brandel J-P, Laplanche J-L, Pocchiari M, Zerr I, Knight RSG, Will RG, van Duijn CM. A genome wide association study links GRM8 to sporadic Creutzfeldt-Jakob disease risk. *PLoS One* 2015;10(4):e0123654.
- Sanchez-Juan P, Bishop M, Kovacs GG, Calero M, Aulchenko YS, Ladogana A, Boyd A, Lewis V, Ponto C, Calero O, Poleggi A, Carracedo A, van der Lee SJ, Rivadeneira F, Hofman A, Haik S, Combarros O, Berciano J, Uitterlinden AG,

Rapporti ISTISAN 16/17

- Collins SJ, Budka H, Brandel J-P, Laplanche J-L, Pocchiari M, Zerr I, Knight RSG, Will RG, van Duyn CM. A genome wide association study links GRM8 to sporadic Creutzfeldt-Jakob disease risk. *PLoS One* 2015;10(4):e0123654.
- Sant M, Chirlaque Lopez MD, Agresti R, Sánchez-Pérez MJ, Hollecsek B, Bielska Lasota M, Dimitrova N, Innos K, Katalinic A, Langseth H, Larrañaga N, Rossi S, Siesling S, Minicozzi P, EURO-CARE-5 Working Group. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999–2007: results of the EURO-CARE-5 study. *European journal of cancer* 2015;51:2191-2205.
- Sant M, Minicozzi P, Primic-Zakelj M, Otter R, Francisci S, Gatta G, Berrino F, De Angelis R. Cancer survival in Europe, 1999–2007: doing better, feeling worse? [editorial]. *European journal of cancer* 2015;51:2101–2103.
- Sartelli M, Malangoni MA, Abu-Zidan FM, Griffiths EA, De Rosa FG, McFarland L, et al, Spigaglia P. WSES guidelines for management of Clostridium difficile infection in surgical patients. *World journal of emergency surgery* 2015;10:38.
- Sartory DP, Pauly D, Garrec N, Bonadonna L, Semproni M, Schell C, Reimann A, Firth SJ, Thom C, Hartemann P, Exner M, Baldauf H, Lee S, Lee JV. Evaluation of an MPN test for the rapid enumeration of Pseudomonas aeruginosa in hospital waters. *Journal of water and health* 2015;13(2):427-436.
- Scafato E, Ghirini S, Galluzzo L, Gandin C. The implementation in Europe (EU) of the low risk drinking guidelines: results from the RARHA survey. *Addiction science and clinical practice* 2015;10(2 Suppl):P17.
- Scafato E, Ghirini S, Gandin C, Galluzzo L. The implementation in Europe (EU) of the drinking guidelines for the Early Identification and Brief Interventions (EIBI) for Hazardous and Harmful Alcohol Consumption (HHAC): results from the RARHA survey. *Addiction science and clinical practice* 2015;10(2 Suppl):P16.
- Scafato E, Patussi V, Fanucchi T, Cimarosti P, Testino G, Ancarani AO, Renzetti D, Amendola MF, Scutteri B, Rossin MR. Position paper per l'organizzazione di base degli interventi sui Problemi e le Patologie Alcol Correlate (PPAC). *Alcologia* 2015;23(Ago):9-16.
- Scafato E. Alcol e danno alla salute. *Alcologia* 2015;23(Ago):17-24.
- Scaravelli G, Vigilano V, De Luca R, Spoletini R, Bolli S, D'Aloja P. Oocyte cryopreservation: a retrospective analysis of data from Italian ART register 2007-2012 [abstract]. *Human reproduction* 2015;30(1 Suppl):i321.
- Scaturro M, Fontana S, Crippa S, Caporali MG, Seyler T, Veschetti E, Villa G, Rota MC, Ricci ML. An unusually long-lasting outbreak of community-acquired Legionnaires' disease, 2005-2008, Italy. *Epidemiology and infection* 2015;143(11):2416–2425.
- Scavia G, Alfonsi V, Taffon S, Escher M, Bruni R, De Medici D, Di Pasquale S, Ciccaglione AR, Equestre M, Tosti ME, Guizzardi S, Cappelletti B, Borrello S, Pompa MG, Losio MN, Pavoni E, Rizzo C, Task Force Nazionale Epatite A. Epidemia transnazionale di epatite A connessa al consumo di frutti di bosco congelati (2013-14): risultati delle attività di indagine epidemiologica in Italia. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(10):iii-iv.
- Scazzoocchio B, Vari R, Filesi C, Del Gaudio I, D'Archivio M, Santangelo C, Iacovelli A, Galvano F, Pluchinotta FR, Giovannini C, Masella R. Protocatechuic acid activates key components of insulin signaling pathway mimicking insulin activity. *Molecular nutrition & food research* 2015;59(8):1472-1481.
- Schmidt N, Hennig T, Serwa RA, Marchetti M, O'Hare P. Remote activation of host cell DNA synthesis in uninfected cells signalled by infected cells in advance of virus transmission. *Journal of virology* 2015;89(21):11107-11115.
- Schmidt NW, Jin F, Lande R, Curk T, Xian W, Lee C, Frasca L, Frenkel D, Dobnikar J, Gilliet M, Wong GCL. Liquid-crystalline ordering of antimicrobial peptide-DNA complexes controls TLR9 activation [letter]. *Nature materials* 2015;14(7):696-700.
- Schmitz M, Ebert E, Stoek K, Karch A, Collins S, Calero M, Sklaviadis T, Laplanche J-L, Golanska E, Baldeiras I, Satoh K, Sánchez-Valle R, Ladogana A, Skiningsrud A, Hammarin A-L, Mitrova E, Llorens F, Kim YS, Green A, Zerr I. Validation of 14-3-3 protein as a marker in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease diagnostic. *Molecular neurobiology* 2015;Epub 2015 May 7: <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-015-9167-5>.
- Scientific Committee SCHER, Linders J, Janssen C, Testai E, Vighi M, Dekant W, Munth J, Pirrone N, Richardson M. Opinion on environmental risks and indirect health effects of mercury from dental amalgam. *Regulatory toxicology and pharmacology* 2015;72(1):85-86.
- Scirocco A, Matarrese P, Carabotti M, Ascione B, Malorni W, Severi C. Cellular and molecular mechanisms of phenotypic switch in gastrointestinal smooth muscle. *Journal of cellular physiology* 2015;231(2):295-302.
- Scontrini A, Di Bonaventura C, Fiorelli M, Tiple D, Colaizzo E, Ladogana A, Parchi P, Pocchiari M. Creutzfeldt-Jakob disease masked by head trauma and features of Wilson's disease. *International journal of neuroscience* 2015;125(4):312-314.
- Scotti R, Nicolini L, Stringaro A, Gabbianelli R. A study on prophagic and chromosomal sodC genes involvement in Escherichia coli O157:H7 biofilm formation and biofilm resistance to H2O2. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;51(1):62-66.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Seccareccia F, D'Errigo P, Barili F, Rosato S, Menicanti L. Off-pump coronary artery bypass grafting is associated with higher rate of percutaneous coronary intervention at 8-year follow-up. Results from the priority study [abstract]. *Catheterization and cardiovascular interventions* 2015;8(2 Suppl):S18.
- Senprucej E, Tocci P, Cianfrocca R, Sestino R, Caprara V, Vegliome M, Di Castro V, Spadaro F, Ferrandina G, Bagnato A, Rosanò L. Endothelin A receptor drives invadopodia function and cell motility through the β -arrestin/PDZ-RhoGEF pathway in ovarian carcinoma. *Oncogene* 2015;Epub 2015 Nov 2:<http://dx.doi.org/10.1038/ncr.2015.403>.
- Senofonte O, Petrucci F. Determination of Cr(VI) in cosmetic products using ion chromatography with dynamic reaction cell-inductively coupled plasma-mass spectrometry (DRC-ICP-MS). *Analytical methods* 2015;7:5269-5274.
- Sette G, Salvati V, Mottolese M, Visonà P, Fecchi K, Pillozzi E, Duranti E, Polioicchio E, Tartaglia M, De Marin R, Eramo A. Tyr1068-phosphorylated epidermal growth factor receptor (EGFR) predicts cancer stem cell targeting by erlotinib in preclinical models of wild-type EGFR lung cancer. *Cell death and disease* 2015;6:e1850.
- Severa M, Rizzo F, Giacomini E, Annibali V, Gafa V, Romano S, Buscarini MC, Fornasiero A, Salvetti M, Coccia EM. IFN- β therapy regulates TLR7-mediated response in plasmacytoid dendritic cells of multiple sclerosis patients influencing an anti-inflammatory status. *Journal of interferon and cytokine research* 2015;35(9):668-681.
- Severa M, Rizzo F, Giacomini E, Salvetti M, Coccia EM. IFN- β and multiple sclerosis: cross-talking of immune cells and integration of immunoregulatory networks. *Cytokine & growth factor reviews* 2015;26(2):229-239.
- Severi E, Verhoeef L, Thornton L, Guzman-Herrador BR, Sundqvist L, Rimhanen-Finne R, Roque-Alfonso A, Ngui S, Allerberger F, Baumann-Popczyk A, Müller L, Parmakova K, Alfonsi V, Tavoschi L, Venema H, Fitzgerald M, Myrmet M, Gertler M, Ederth J, Kontio M, Vanboeckstaël C, Mandal S, Sadkowska-Todys M, Tosti ME, Schimmer B, O' Gorman J, Stene-Johansen K, Wenzel JJ, Jones J, Balogun K, Ciccaglione AR, O' Connor L, Vold L, Takkinen J, Rizzo C. Large and prolonged food-borne multistate hepatitis A outbreak in Europe associated with consumption of frozen berries, 2013 to 2014. *Eurosurveillance* 2015;20(29):21192.
- Severini C, Menegon M. Resistance to antimalarial drugs: an endless world war against Plasmodium that we risk losing. *Journal of global antimicrobial resistance* 2015;3:58-63.
- Sevillano AM, Fernández-Borges N, Younas, Vázquez-Fernández, Elezgarai SR, Eraña, Nonno R, Castilla J, Requena JR. The architecture of recombinant prions is similar to that of brain-derived prions: insights from limited proteolysis [abstract]. *Prion* 2015;9(1 Suppl):S8.
- Siciliano G, Alano P. Enlightening the malaria parasite life cycle: bioluminescent Plasmodium in fundamental and applied research. *Frontiers in microbiology* 2015;6:391.
- Silletti S, Rodio G, Pezzotti G, Turemis M, Dragone R, Frazzoli C, Giardi MT. An optical biosensor based on a multiarray of enzymes for monitoring a large set of chemical classes in milk. *Sensors and actuators B: Chemical* 2015;215:607-617.
- Silventoinen K, Jelenkovic A, Sund R, Honda C, Altonen S, Yokoyama Y, et al, Stazi MA, Fagnani C, D'Ippolito C. The CODATwins project: the cohort description of collaborative project of development of anthropometrical measures in twins to study macro-environmental variation in genetic and environmental effects on anthropometric traits. *Twin research and human genetics* 2015;18(4):348-60.
- Simoneau S, Thomzig A, Poleggi A, Ruchoux MM, Vignier N, Daus ML, Poleggi A, Lebon P, Freire S, Durnd V, Graziano S, Galeno R, Cardone F, Comoy E, Pocchiari M, Beekes M, Deslys JP, Fournier JG. Synthetic scrapie infectivity: interaction between recombinant PrP and scrapie brain-derived RNA. *Virulence* 2015;6(2):132-144.
- Soba B, Islamovic S, Skvarc M, Cacciò SM. Multilocus genotyping of *Giardia duodenalis* (Lambl, 1859) from symptomatic human infections in Slovenia. *Folia parasitologica* 2015;62:2015.062.
- Solfrizzi V, Panza F, Imbimbo BP, D'Introno A, Galluzzo L, Gandin C, Misciagna G, Guerra V, Osella A, Baldereschi M, Di Carlo A, Inzitari D, Seripa D, Pilotto A, Sabbà C, Logroscino G, Scafato E, Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Coffee consumption habits and the risk of mild cognitive impairment. The Italian longitudinal study on aging. *Journal of Alzheimer's disease* 2015;47(4):889-899.
- Sorbo A, Ciprotti M, Colabucci A, Zoani C, Di Gregorio M, Turco AC, Ciaralli L. Preparation of an infant formula proficiency testing material and assessment of its homogeneity and stability. *Accreditation and quality assurance* 2015;20:373-380.
- Sørensen M, Korsmo-Haugen H, Muggini M, Kuske S, Ieks A, Rothe U, Lindström J, Zaletel J, Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle (JA-CHRODIS). Health promotion interventions in type 2 diabetes. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;51(3):192-198.
- Spigaglia P, Barbanti F, Morandi M, Moro ML, Mastrantonio P. Diagnostic testing for *Clostridium difficile* in Italian microbiological laboratories. *Anaerobe* 2015;Epub 2015 Nov 7:<http://dx.doi.org/10.1016/j.anaerobe.2015.11.002>.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Spigaglia P, Drigo I, Barbanti F, Mastrantonio P, Bano L, Bacchin C, Puiatti C, Tonon E, Agnoletti F. Antibiotic resistance patterns and PCR-ribotyping of *Clostridium difficile* strains isolated from swine and dogs in Italy. *Anaerobe* 2015;31:42-46.
- Spinelli A, Nardone P, Buoncristiano M, Lauria L, Bucciarelli M, Galeone D, OKkio alla SALUTE Group, ed. Italia 2014: l'obesità nei bambini sta diminuendo. *Epidemiologia & prevenzione* 2015;39(1):63.
- Stebbins J, Way L, Giacomozzi C. Integrating pressure and motion capture to assess deviations from normal in the clubfoot population [abstract]. *Gait and posture* 2015;42(3 Suppl):S28-S29.
- Stefanelli P, Attard Barbini D, Amendola G, Generali T, Girolimetti S, Pelosi P, Santilio A. A survey on long-term stability of stock standard solutions in pesticide residue analysis. *Food analytical methods* 2015;8(5):1164-1172.
- Stefanelli P, Fazio C, Neri A, Boros S, Renna G, Pompa MG, National Surveillance System Collaborative Centers. Changing epidemiology of infant meningococcal disease after the introduction of meningococcal serogroup C vaccine in Italy, 2006-2014. *Vaccine* 2015;33(31):3678-3681.
- Stefanelli P, Fazio C, Neri A, Di Taranto A, Labonia M, De Robertis AL, Loconsole D, Martinelli D, Chironna M. Twenty years of surveillance of Invasive Meningococcal Diseases in Puglia, Italy. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;51(4):366-370.
- Stefanelli P, Rezza G. Impact of vaccination on meningococcal epidemiology. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2015;Epub 2015 Oct 29:https://dx.doi.org/10.1080/21645515.2015.1108502.
- Stojcki K, Sroka J, Cacciò SM, Cencek T, Dutkiewicz J, Kusyk P. Prevalence and molecular typing of *Giardia duodenalis* in wildlife from eastern Poland. *Folia parasitologica* 2015;62:2015.042.
- Storani D. Stakeholder e nuove sinergie per sensibilizzare alla donazione [proceedings]. *Trapianti* 2015;19(4):147.
- Stringaro A, Vavala E, Colone M, Garzoli S, Paris L, Civitelli L, Palamara AT, Angiolella L. Sinergismo tra l'olio essenziale di *Mentha suaveolens* e i farmaci antimicrobici. *Natural 1* 2015;15(144):52-56.
- Stroffolini T, Rapicetta M, Chionne P, Esvan R, Madonna E, Lombardo FL, Toccaceli F, Pisani G, Ciccaglione AR, Bortolotti F. Evidence for the presence of autochthonous (locally acquired) cases of acute hepatitis E virus infections in Italy since the 80s. *European journal of internal medicine* 2015;26(5):348-350.
- Taffon S, Kondili LA, Giuseppetti R, Ciccaglione AR, Pulimanti B, Attili AF, Rapicetta M, D'Ugo E. Woodchuck hepatitis virus core gene deletions and proliferative response of peripheral blood mononuclear cells stimulated by an immunodominant epitope. A viral immune escape in Woodchuck model of chronic hepatitis B? *Archives of virology* 2015;160(4):1065-1073.
- Tait S, Tassinari R, Maranghi F, Mantovani A. Bisphenol A affects placental layers morphology and angiogenesis during early pregnancy phase in mice. *Journal of applied toxicology* 2015;35(11):1278-1291.
- Tait S, Tassinari R, Maranghi F, Mantovani A. Toxicogenomic analysis of placenta samples from mice exposed to different doses of BPA. *Genomics data* 2015;4:109-111.
- Takla A, Wichmann O, Carillo-Santistevé P, Cotter S, Lévy-Bruhl D, Paradowska-Stankiewicz IA, Valentiner-Branth P, D'Ancona F, VENICE III NITAG Survey Group. Characteristics and practices of national immunisation technical advisory groups in Europe and potential for collaboration, April 2014. *Eurosurveillance* 2015;20(9):21049.
- Talarico G, Canevelli M, Tosto G, Piscopo P, Confaloni A, Galimberti D, Fenoglio C, Scarpini E, Gasparini M, Bruno G. Binge eating and fast cognitive worsening in an early-onset bvFTD patient carrying C9ORF72 expansion. *Neurocase* 2015;21(5):543-547.
- Tamarozzi F, Rossi P, Galati F, Mariconti M, Nicoletti GJ, Rinaldi F, Casulli A, Pozio E, Brunetti E. The Italian registry of cystic echinococcosis (RIEC): the first prospective registry with a European future. *Eurosurveillance* 2015;20(18):21115.
- Tamburino C, Barbanti M, D'Errigo P, Ranucci M, Onorati F, Covello RD, Santini F, Rosato S, Santoro G, Fusco D, Grossi C, Seccareccia F, OBSERVANT Research Group. 1-year outcomes after transfemoral transcatheter or surgical aortic valve replacement: results from the Italian OBSERVANT Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2015;66(7):804-812.
- Tamburrino F, Gibertoni D, Rossi C, Scarano E, Perri A, Montanari F, Fantini MP, Pession A, Tartaglia M, Mazzanti L. Response to long-term growth hormone therapy in patients affected by RASopathies and growth hormone deficiency: patterns of growth, puberty and final height data. *American journal of medical genetics. Part A* 2015;167A(11):2786-2794.
- Tamburro M, Sammarco ML, Ammendolia MG, Fanelli I, Minelli F, Ripabelli G. Evaluation of transcription levels of *inlA*, *inlB*, *hly*, *bsh* and *prfA* genes in *Listeria monocytogenes* strains using quantitative reverse-transcription PCR and ability of invasion into human CaCo-2 cells. *FEMS microbiology letters* 2015;362(6):fnv018.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Tammelleo E, Giusti A, Caffari B, Colaceci S. Il contributo delle ostetriche al sistema di farmacovigilanza e alla segnalazione di sospette reazioni avverse ai farmaci nel Lazio: uno studio su conoscenze, atteggiamenti e pratiche. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(6):iii-iv.
- Tancioni L, Caprioli R, Dawood Al-Khafaji AH, Mancini L, Boglione C, Ciccotti E, Cataudella S. Gonadal disorder in the thinlip grey mullet (*Liza ramada*, Risso 1827) as a biomarker of environmental stress in surface waters. *International journal of environmental research and public health* 2015;5(2):1817-1833.
- Tarnoky AD, Tarnoky DL, Fejer B, Godor E, Molnar AA, Maurovich HP, Medda E, Fagnani C, Stazi MA, Merkely B, Farina F, Pucci G, Baracchini C, Schillaci G, Jermendy GY. Genetic background of femoral atherosclerotic plaque formation [abstract]. *Journal of hypertension* 2015;33(e-Suppl):e4.
- Tarnoky AD, Tarnoky DL, Giannoni MF, Baracchini C, Meneghetti G, Cardaioli G, Medda E, Stazi MA, Cotichini R, Fagnani C, Nisticò L, Lucatelli P, Fanelli F, Berczi V, Garami Z, Littvay L, Schillaci G. Heritability of cerebral arterial velocity and resistance. *Journal of cardiovascular medicine* 2015;16(3):170-177.
- Tarnoky DL, Medda E, Tarnoky AD, Bikov A, Lazar Z, Fagnani C, Stazi MA, Karlinger K, Garami Z, Berczi V, Horvath I. Modest genetic influence on bronchodilator response: a study in healthy twins. *Clinical science* 2015;56(2):156-158.
- Tarnoky DL, Medda E, Tarnoky AD, Bikov A, Lazar Z, Fagnani C, Stazi MA, Karlinger K, Garami Z, Berczi V, Horvath I. Modest genetic influence on bronchodilator response: a study in healthy twins. *Croatian medical journal* 2015;56(2):152-158.
- Tarnoky DL, Tarnoky AD, Fejer B, Godor E, Molnar AA, Kovacs A, Maurovich HP, Medda E, Fagnani C, Stazi MA, Merkely B, Farina F, Baracchini C, Pucci G, Jermendy GY, Schillaci G. Do genetic factors influence femoral intima-media thickness? Results from an international twin study [abstract]. *Journal of hypertension* 2015;33(e-Suppl 1):e297.
- Tartaglione AM, Venerosi A, Calamandrei G. Early life toxic insults and onset of sporadic neurodegenerative diseases. An overview of experimental studies. *Current topics in behavioral neurosciences* 2015:Epub 2015 Dec 23:http://dx.doi.org/10.1007/7854_2015_416.
- Tassinari R, La Rocca C, Stecca L, Tait S, De Berardis B, Ammendolia MG, Iosi F, Di Virgilio A, Martinelli A, Maranghi F. *In vivo* and *in vitro* toxicological effects of titanium dioxide nanoparticles on small intestine. *AIP Conference proceedings* 2015;1667:020016-1-020016-6.
- Tassinari R, Mancini FR, Mantovani A, Maranghi F. Pilot study on the dietary habits and lifestyles of girls with idiopathic precocious puberty from the city of Rome: potential impact of exposure to flame retardant polybrominated diphenyl ethers. *Journal of pediatric endocrinology and metabolism* 2015;28(11-12):1369-1372.
- Tatti M, Motta M, Scarpa S, Di Bartolomeo S, Cianfanelli V, Tartaglia M, Salvioli R. BCM-95 and (2-hydroxypropyl)- β -cyclodextrin reverse autophagy dysfunction and deplete stored lipids in Sap C-deficient fibroblasts. *Human molecular genetics* 2015;24(15):4198-4211.
- Taylor A, Day MP, Hill S, Marshall J, Patriarca M, White M. Atomic spectrometry update: review of advances in the analysis of clinical and biological materials, foods and beverages. *Journal of analytical atomic spectrometry* 2015;30:542-579.
- Testa U, Pelosi E. MicroRNAs expressed in hematopoietic stem/progenitor cells are downregulated in acute myeloid leukemias. *Leukemia & lymphoma* 2015;56(5):1466-1474.
- Thomsen M, Parodi B, Filocamo M, Mabile L, Bravo E, Cambon-Thomsen A. Progress in citing and valuing the use of bioresources in immunogenetics research: update of the BRIF (Bioresource Research Impact Factor) initiative [abstract]. *Tissue antigens* 2015;85(5):347.
- Tibúrcio M, Dixon MWA, Looker O, Younis Younis S, Tilley L, Alano P. Specific expression and export of the *Plasmodium falciparum* gametocyte exported protein-5 marks the gametocyte ring stage. *Malaria journal* 2015;14:334.
- Tirler W, Settimo G. Incense, sparklers and cigarettes are significant contributors to indoor benzene and particle levels. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;51(1):28-33.
- Toccaceli V, Fagnani C, Stazi MA. Medical records confidentiality and public health research: two values at stake? An Italian survey focus on individual references. *Journal of public health research* 2015;4(1):401.
- Toma L, Khoury C, Bianchi R, Severini F, Mancini F, Ciervo A, Ricci D, Fausto AM, Quarchioni E, Di Luca M. Preliminary investigation on tick fauna in the neighborhood of Tarquinia, Lazio, Italy. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;51(1):67-70.
- Tommasino C, Marconi M, Ciarlo L, Matarrese P, Malorni W. Autophagic flux and autophagosome morphogenesis require the participation of sphingolipids. *Apoptosis* 2015;20(5):645-657.
- Torre M, Ceccarelli S. Chirurgia protesica in Italia è ancora in crescita: +2,7%. *Tabloid di ortopedia* 2015;10(7):9.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Torre M, Tucci G, Luzi I, Del Manso M, Romanini E. Come misurare il mantenimento di elevate prestazioni nel paziente protesizzato? I PROs a supporto dell'outcomes research: validazione del questionario HOOS in italiano [abstract]. *Giornale italiano di ortopedia e traumatologia* 2015;41(4,Suppl 1):S412.
- Torre M, Tucci G, Luzi I, Del Manso M. La chirurgia protesica articolare nel paziente a elevata richiesta funzionale: dati epidemiologici [proceedings]. *Giornale italiano di ortopedia e traumatologia* 2015;41(4,Suppl 1):S1-S8.
- Tosti ME, Longhi S, de Waure C, Mele A, Franco E, Ricciardi W, Filia A. Assessment of timeliness, representativeness and quality of data reported to Italy's national integrated surveillance system for acute viral hepatitis (SEIEVA). *Public health* 2015;129(5):561-568.
- Tosto G, Gasparini M, Brickman AM, Letteri F, Reniè R, Piscopo P, Talarico G, Canevelli M, Confaloni A, Bruno G. Neuropsychological predictors of rapidly progressive Alzheimer's disease. *Acta neurologica scandinavica* 2015;132(6):417-422.
- Trama A, Foschi R, Larrañaga N, Sant M, Fuentes-Raspall R, Serraino D, Tavilla A, Van Eycken L, Nicolai N, EUROCARE-5 Working Group. Survival of male genital cancers (prostate, testis and penis) in Europe 1999-2007: results from the EUROCARE-5 study. *European journal of cancer* 2015;51:2206-2216.
- Travaglione S, Ballan G, Fortuna A, Ferri A, Guidotti M, Campana G, Fiorentini C, Loizzo S. CNF1 enhances brain energy content and counteracts spontaneous epileptiform phenomena in aged DBA/2J mice. *PLoS One* 2015;10(10):e0140495.
- Traversa G, Raschetti R. I vaccini sono farmaci [editorial]. *Epidemiologia & prevenzione* 2015;39(3):145-146.
- Traversa G. Attività regolatoria e uso off-label dei farmaci. *Ricerca & pratica* 2015;31(1):28-29.
- Traversa G. Auspicando un'intesa AIFA-Regioni per i dati dei registri AIFA. *Ricerca & pratica* 2015;31(4):162-163.
- Traversa G. Conoscere il prezzo vero dei farmaci: un vantaggio per i cittadini europei. *Ricerca & pratica* 2015;31(3):124.
- Traversa G. Le luci e le diverse ombre dei MAPPs. *Ricerca & pratica* 2015;31(5):217-218.
- Traversa G. Nota sulla risposta del governo all'interrogazione parlamentare sulla ricerca indipendente dell'AIFA. *Ricerca & pratica* 2015;31(2):71.
- Traversa G. Stabilire il prezzo dei farmaci: non serve, nelle condizioni attuali, affidarlo all'EMA. *Ricerca & pratica* 2015;31(2):72-73.
- Trinca S, Cacioli S, Pitidis A. Seminario Sorveglianza della violenza e degli incidenti: riconoscimento e intervento nei casi osservati in ambito ospedaliero e sanitario. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 20 febbraio 2015. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(5):15-18.
- Trotta F, Da Cas R, Rajevic M, Rossi M, Traversa G. Risk factors influencing the prescription of tiotropium Respimat formulation: a population-based cohort study. *BMJ open* 2015;5(5):e006619.
- Trotta F, Rizzo C, Santuccio C, Bella A, Pharmacovigilance Study Group on Pneumococcal Vaccination in Children. Comparative safety evaluation of 7-valent and 13-valent pneumococcal vaccines in routine paediatric vaccinations in four Italian regions, 2009 to 2011. *Eurosurveillance* 2015;20(7):21041.
- Trucchi C, Gabutti G, Rota MC, Bella A. Burden of varicella in Italy, 2001-2010: analysis of data from multiple sources and assessment of universal vaccination impact in three pilot regions. *Journal of clinical microbiology* 2015;64(11):1387-1394.
- Truisi GL, Di Consiglio E, Parmentier C, Savary CC, Pomponio G, Bois FY, Lauer B, Jossé R, Hewitt PG, Mueller SO, Richert L, Guillozou A, Testai E. Understanding the biokinetics of ibuprofen after single and repeated treatments in rat and human *in vitro* liver cell systems. *Toxicology letters* 2015;233(2):172-186.
- Tsuchiya M, Giuliani A, Hashimoto M, Erenpreisa J, Yoshikawa K. Emergent self-organized criticality in gene expression dynamics: temporal development of global phase transition revealed in a cancer cell line. *PLoS One* 2015;10(6):e0128565.
- Tucakovic I, Bazzi M, Berucci C, Bosnar D, Bragadireanu AM, Cargnelli M, et al, Ghio F. Low-energy kaon-nucleon/nuclei interaction studies at DAFNE by AMADEUS. *European physical journal. Special topics* 2015;95:04072.
- Turco L, Testai E. La buona pratica di laboratorio in Italia. *Sitox Informa* 2015;18(1):2-6.
- Urciuoli GM, Cusanno F, Marrone S, Acha A, Ambrozewicz P, Aniol KA, et al, Cisbani E, Frullani S, Garibaldi F. Spectroscopy of 9 Li by electroproduction. *Physical review C* 2015;91:034308.
- Ursini CL, Maiello R, Ciervo A, Fresegna AM, Buresti G, Superti F, Marchetti M, Iavicoli S, Cavallo D. Evaluation of uptake, cytotoxicity and inflammatory effects in respiratory cells exposed to pristine and -OH and -COOH functionalized multi-wall carbon nanotubes. *Journal of applied toxicology* 2015;Epub 2015 Sep 15:<http://dx.doi.org/10.1002/jat.3228>.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Vacchelli E, Ma Y, Baracco EE, Sistigu A, Enot DP, Pietrocola F, Yang H, Adjemian S, Chaba K, Semeraro M, Signore M, De Ninno A, Lucarini V, Peschiaroli F, Businaro L, Gerardino A, Manic G, Ulas T, Gunther P, Schultze JL, Kepp O, Stoll G, Lefebvre C, Mulot C, Castoldi F, Rusakiewicz S, Ladoire S, Apetoh L, Bravo-San Pedro JM, Lucatelli M, Delarasse C, Boige V, Ducreux M, Delaloge S, Borg C, André F, Schiavoni G, Vitale I, Laurent-Puig P, Mattei F, Zitvogel L, Kroemer G. Chemotherapy-induced antitumor immunity requires formyl peptide receptor 1. *Science* 2015;350(6263):972-978.
- Valente S, Rodriguez V, Mercurio C, Vianello P, Saponara B, Cirilli R, Ciossani G, Labella D, Marrocco B, Monaldi D, Ruoppolo G, Tilset M, Botrugno OA, Dessanti P, Minucci S, Mattevi A, Varasi M, Mai A. Pure enantiomers of benzoylamino-tranylcypromine: LSD1 inhibition, gene modulation in human leukemia cells and effects on clonogenic potential of murine promyelocytic blasts. *European journal of medicinal chemistry* 2015;94:163-174.
- Valente S, Rodriguez V, Mercurio C, Vianello P, Saponara B, Cirilli R, Ciossani G, Labella D, Marrocco B, Ruoppolo G, Botrugno OA, Dessanti P, Minucci S, Mattevi A, Varasi A, Mai A. Pure diastereomers of a tranlylcypromine-based LSD1 inhibitor: enzyme selectivity and in-cell studies [letter]. *ACS Medicinal chemistry letters* 2015;6(2):173-177.
- Valentini D, Marcellini V, Bianchi S, Villani A, Facchini M, Donatelli I, Castrucci MR, Marasco E, Farroni C, Carsetti R. Generation of switched memory B cells in response to vaccination in Down syndrome children and their siblings. *Vaccine* 2015;33(48):6689-6696.
- van Kesteren PCE, Cubadda F, Bouwmeester H, van Eijkeren JCH, Dekkers S, de Jong WH, Oomen AG. Novel insights into the risk assessment of the nanomaterial synthetic amorphous silica, additive E551, in food. *Nanotoxicology* 2015;9(4):442-452.
- Van Lith L, Soba B, Villalba Vizcaino V, Svärd SG, Sprong H, Tosini F, Pozio E, Cacciò SM. A real-time assemblage-specific PCR assay for the detection of *Giardia duodenalis* assemblages A, B and E in fecal samples. *Veterinary parasitology* 2015;211(1-2):28-34.
- Vanni I, Pirisino L, Di Bari MA, D'Agostino C, Agrimi U, Nonno R. Attempts to amplify *Nor98* *in vitro* by bank vole PMCA [abstract]. *Prion* 2015;9(1 Suppl):S20.
- Vannucci L, Falvo E, Failla MC, Carbo M, Fornara M, Canese R, Cecchetti S, Rajsiglova L, Stakheev D, Krizan J, Boffi A, Carpielli G, Morea V, Ceci P. *In vivo* targeting of cutaneous melanoma using an melanoma stimulating hormone-engineered human protein cage with fluorophore and magnetic resonance imaging tracers. *Journal of biomedical nanotechnology* 2015;11(1):81-92.
- Vanzuzo D, Pinna C, Giampaoli S, Pilotto L, Brianti G, Coppola N, Di Lenarda A, Antonini-Canterin F, Miglio G, Zanier L, Canciani L, Paduano R, Battigelli D, Samani F, Brusaferrro S. Chi deve fare prevenzione cardiovascolare e promozione della salute? [editorial]. *Giornale italiano di cardiologia* 2015;16(5):284-288.
- Vari R, Scazzocchio B, Santangelo C, Filesi C, Galvano F, D'Archivio M, Masella R, Giovannini C. Protocatechuic acid prevents oxLDL-induced apoptosis by activating JNK/Nrf2 survival signals in macrophages. *Oxidative medicine and cellular longevity* 2015;2015:article ID 351827.
- Vaselli GM, Littera AM, Pupella S, Tamburrini MR, Grazzini G. Strategie di rilevazione dei soggetti affetti da epatite C: valutazione su un campione di portatori HCV [abstract]. *Blood transfusion* 2015;13(2 Suppl):s181-s182.
- Vaselli GM, Pupella S, Farina B, Grazzini G. Forum dei valutatori del sistema trasfusionale italiano: ambiti di discussione [abstract]. *Blood transfusion* 2015;13(2 Suppl):s201.
- Vegna V, D'Angelo A, Bartalini O, Bellini V, Bocquet JP, Capogni M, et al, Ghio F. Measurement of the S beam asymmetry for the γ photoproduction off the proton and the neutron at the GRAAL experiment. *Physical review C* 2015;91(6):065207(13).
- Vella S. Addressing barriers to the end of AIDS by 2030. *Lancet* 2015;2(9):e360-e361.
- Vella S. End of AIDS on the horizon, but innovation needed to end HIV. *Lancet HIV* 2015;2(3):e74-e75.
- Veltro F, Talenti V, Morales GMA, Iamone C, Bonanni E, Gigantesco A. Valutazione dell'impatto della nuova versione di un manuale per la promozione del benessere psicologico e dell'intelligenza emotiva nelle scuole con studenti di età 12-15 anni. *Rivista di psichiatria* 2015;50(2):71-79.
- Venditti I, Hassanein TF, Fratoddi I, Fontana L, Battocchio C, Rinaldi F, Carafa M, Marianecci C, Diocianiti M, Agostinelli E, Cametti C, Russo MV. Bioconjugation of gold-polymer core-shell nanoparticles with bovine serum amine oxidase for biomedical applications. *Colloids and surfaces B: Biointerfaces* 2015;134:314-321.
- Venditti I, Palocci C, Chronopoulou L, Fratoddi I, Fontana L, Diocianiti M, Russo MV. Candida rugosa lipase immobilization on hydrophilic charged gold nanoparticles as promising biocatalysts: activity and stability investigations. *Colloids and surfaces B: Biointerfaces* 2015;131:93-101.
- Venerosi A, Tait S, Stecca L, Chiarotti F, De Felice A, Cometa MF, Volpe MT, Calamandrei G, Ricceri L. Effects of maternal chlorpyrifos diet on social investigation and brain neuroendocrine markers in the offspring - a mouse study. *Environmental health* 2015;14:32.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Ventura S, Aryee DN, Felicetti F, De Feo A, Mancarella C, Manara MC, Picci P, Colombo MP, Kovar H, Carè A, Scotlandi K. CD99 regulates neural differentiation of Ewing sarcoma cells through miR-34a-Notch-mediated control of NF-kB signaling. *Oncogene* 2015;Epub 2015 Nov 30:<http://dx.doi.org/10.1038/onc.2015.463>.
- Veronesi G, Gianfagna F, Giampaoli S, Chambless LE, Grassi G, Cesana G, Ferrario M. Validity of a long-term cardiovascular disease risk prediction equation for low-incidence populations: The CAMUNI-MATISS Cohort Collaboration Study. *European journal of preventive cardiology* 2015;22(12):1618-1625.
- Veroni C, Marnetto F, Granieri L, Bertolotto A, Ballerini C, Repice AM, Schirru L, Coghe G, Cocco E, Anastasiadou E, Puopolo M, Aloisi F. Immune and Epstein-Barr virus gene expression in cerebrospinal fluid and peripheral blood mononuclear cells from patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of neuroinflammation* 2015;12:132.
- Verrusio W, Ettore E, Vincenzini E, Vanacore N, Cacciafesta M, Mecarelli O. The Mozart effect: a quantitative EEG study. *Consciousness and cognition* 2015;35:150-155.
- Versino E, Costa G, Salmaso S. Registri e sorveglianze: lacune e prospettive. *Epidemiologia & prevenzione* 2015;39(2):77-78.
- Vescio MF, Busani L, Mughini Gras L, Fazio C, Neri A, Avellis L, Rezza G, Stefanelli P. Climate, demographic factors and geographical variations in the incidence of invasive meningococcal disease in Italy. *Epidemiology and infection* 2015;143(8):1742-1750.
- Vicentini O, Maialetti F, Gonnelli E, Silano M. Gliadin-dependent cytokine production in a bidimensional cellular model of celiac intestinal mucosa. *Clinical and experimental medicine* 2015;15(4):447-454.
- Vichi S, Sandström von Tobel J, Gemma S, Stanzel S, Kopp-Schneider A, Monnet-Tschudi F, Testai E, Zurich MG. Cell type-specific expression and localization of cytochrome P450 isoforms in tridimensional aggregating rat brain cell cultures. *Toxicology in vitro* 2015;30(1 Pt A):176-184.
- Villano U, Lo Presti A, Equestre M, Cella E, Pisani G, Giovanetti M, Bruni R, Tritarelli E, Amicosante M, Grifoni A, Scarcella C, El-Hamad I, Pezzoli MC, Angeletti S, Ciccaglione AR, Ciccozzi M. Molecular epidemiology and phylogenetic analysis of hepatitis B virus in a group of migrants in Italy. *BMC infectious diseases* 2015;15:287.
- Viscogliosi G, Giampaoli S, Vanuzzo D. Studying the association between blood pressure levels and cognitive function in late life: a methodological pitfall? The Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey 2008-2012 [letter]. *Journal of the American Geriatrics Society* 2015;63(3):602-603.
- Visser O, Ardanaz E, Botta L, Sant M, Tavilla A, Minicozzi P, EURO CARE-5 Working Group. Survival of adults with primary malignant brain tumours in Europe: results of the EURO CARE-5 study. *European journal of cancer* 2015;51:2231-2241.
- Vissers LE, Bonetti M, Paardekooper Overman J, Nillesen WM, Frintz SG, de Ligt J, Zampino G, Justino A, Machado JC, Schepens M, Brunner HG, Veltman JA, Scheffer H, Gros P, Costa JL, Tartaglia M, van der Burgt I, Yntema HG, den Hertog J. Heterozygous germline mutations in A2ML1 are associated with a disorder clinically related to Noonan syndrome. *European journal of human genetics* 2015;23(3):317-324.
- Vos S, Artero S, Ritchie K, Carrière I, van Boxtel M, Dartigues J, Peres K, Deeg D, Luck T, Riedel-Heller SG, Skoog I, Galluzzo L, Scafato E, Frisoni GB, Verhey FRJ, Jelle Visser P. Risk score profiles for prediction of dementia in the general elderly population. *Alzheimers & dementia* 2015;11(7 Suppl):P596.
- Wang D, Pan K, Subedi R, Ahmed Z, Allada K, Aniol K, et al, Cisbani E, Frullani S, Garibaldi F. Measurement of parity-violating asymmetry in electron-deuteron inelastic scattering. *Physical review C* 2015;91:045506.
- Wang G, Li Y, D'Avenio G, De Angelis G, Rafiroiu D, Grigioni M. Experimental and numerical study of regurgitant flow jets in mechanical heart valves [abstract]. *International journal of artificial organs* 2015;38(7):401-402.
- Wasels F, Kuehne SA, Cartman ST, Spigaglia P, Barbanti F, Minton NP, Mastrantonio P. Fluoroquinolone resistance does not impose a cost on the fitness of *Clostridium difficile* in vitro. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2015;59(3):1794-1796.
- Wasels F, Spigaglia P, Barbanti F, Monot M, Villa L, Dupuy B, Carattoli A, Mastrantonio P. Integration of erm(B)-containing elements through large chromosome fragment exchange in *Clostridium difficile*. *Mobile genetic elements* 2015;5(1):12-16.
- Widmer G, Cacciò SM. A comparison of sequence and length polymorphism for genotyping *Cryptosporidium* isolates. *Parasitology* 2015;142(8):1080-1085.
- Woudstra C, Le Maréchal C, Souillard R, Bayon-Auboyer MH, Anniballi F, Auricchio B, De Medici D, Bano L, Koene MGJ, Sansonetti M, Desoutter D, Hansbauer E, Dorner MB, Dorner BB, Fach P. Molecular gene profiling of *Clostridium botulinum* group III and its detection in naturally contaminated samples originating from various European countries. *Applied and environmental microbiology* 2015;81(7):2495-2505.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Zaletel J, Piletic M, Lindström J, Icks A, Rothe U, Maggini M, Sørensen M. Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle (JA-CHRODIS). National Diabetes Plans: can they support changes in health care systems to strengthen diabetes prevention and care? *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;51(3):206-208.
- Zaza S, de Balogh K, Palmery M, Pastorelli AA, Stacchini P. Human exposure in Italy to lead, cadmium and mercury through fish and seafood product consumption from Eastern Central Atlantic fishing area. *Journal of food composition and analysis* 2015;40:148-153.
- Zedda M, Barbaro A. Adoption of Web 2.0 tools among STM publishers. How social are scientific journals? *Journal of the European Association for Health Information and Libraries* 2015;11(1):9-12.
- Zeuner A. Cancro del colon: uno, qualcuno o centomila? *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(12):11-13.
- Zeuner A. Il misterioso "Fattore S": la sfortuna aumenta davvero le possibilità di ammalarsi di tumore? *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(3):9-10.
- Zeuner A. La scoperta del super-antibiotico: entusiasmi, cautele e implicazioni per la salute pubblica. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(1):9-10.
- Zeuner A. Una prospettiva diversa per capire (e curare) il morbo di Alzheimer. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2015;28(4):17.
- Zhao YX, Allada K, Aniol K, Annand JRM, Averett T, Benmokhtar FF, et al, Cisbani E, Frullani S, Garibaldi F. Double spin asymmetries of inclusive hadron electroproduction from a transversely polarized ^3He target. *Physical review C* 2015;92:015207.
- Zijno A, De Angelis I, De Berardis B, Andreoli C, Russo MT, Pietraforte D, Scorza G, Degan P, Ponti J, Rossi F, Barone F. Different mechanisms are involved in oxidative DNA damage and genotoxicity induction by ZnO and TiO₂ nanoparticles in human colon carcinoma cells. *Toxicology in vitro* 2015;29(7):1503-1512.
- Zingariello M, Ruggeri A, Martelli F, Marra M, Sancillo L, Ceglia I, Rosa A, Migliaccio AR. A novel interaction between megakaryocytes and activated fibrocytes increases TGF- β bioavailability in the Gata1 mouse model of myelofibrosis. *American journal of blood research* 2015;5(2):34-61.
- Zmeskal J, Sato M, Ajimura S, Bazzi M, Beer G, Berucci C, et al, Ghio F. Measurement of the strong interaction induced shift and width of the 1s state of kaonic deuterium at J-parc. *Acta physica polonica B* 2015;46(1):101-112.
- Zolla L, D'Alessandro A, Rinalducci S, D'Amici GM, Pupella S, Vaglio S, Grazzini G. Classic and alternative red blood cell storage strategies: seven years of "-omics" investigations. *Blood transfusion* 2015;13(1):21-31.
- Zolla L, D'Alessandro A, Rinalducci S, Pupella S, D'Amici GM, Vaglio S, Grazzini G. Classic and alternative red blood cell storage strategies: seven years of "-omics" investigations. *Blood transfusion* 2015;13(1):21-31.

Rapporti ISTISAN 16/17

MONOGRAFIE E CONTRIBUTI IN MONOGRAFIE

- Arcieri R, Germinario EAP, Marzi M, Regini FM, Panci P. Il Registro nazionale dell'ADHD: aspetti di sanità pubblica. In: Fabrizio S, ed. *Quando la vita diventa solo gioco. Seminario sulle problematiche di: gioco d'azzardo, iperattività infantile* Roma: Edizioni Kappa; 2015. p.117-126.
- Bucciardini R, Fragola V, De Castro P, ed. *Advanced clinical aspects of HIV/AIDS. Training course of nurses*. CASA Toolkit 4. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015.
- Bucciardini R, Fragola V, De Castro P, ed. *Clinical aspects of HIV/AIDS. Basic training course for nurses*. CASA Toolkit 3. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015.
- Carere M, Polesello S, Kase R, Gawlik BM. *The emerging contaminants in the context of the EU Water Framework Directive*. In: Petrovic M. et al, ed. *Emerging contaminants in river ecosystems* Cham: Springer International Publishing; 2015. p.1-19.
- Carrani E, Santaquilani M, Torre M. Il dizionario RIAP-DM per tracciare i dispositivi impiantati. In: Torre M, ed. *RIAP. Progetto Registro Italiano ArtroProtesi. Verso l'operatività. Secondo report* Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2015. p.15-23.
- Colosimo A, Giuliani A. From time to space recurrences in biopolymers. In: *Recurrence quantification analysis. Theory and best practices* Cham: Springer International Publishing; 2015. p.167-193.
- Da Cas R, Traversa G, König A, Moser V. Prescrizione farmaceutica nella Provincia Autonoma di Bolzano. *Analisi dei dati relativi al 2014*. Bolzano: Provincia autonoma di Bolzano; 2015.
- Dal Maso L, Guzzinati S, De Angelis R. Prevalenza e guarigione dal cancro: studio AIRTUM su base di popolazione. In: *7. Rapporto sulla condizione assistenziale dei malati oncologici Roma: Osservatorio sulla condizione assistenziale dei malati oncologici; 2015*. p.102-108.
- De Castro P, Magné F, Tatarelli P. *HIV/AIDS Basics. Training course for patients' associations to improve communication with patients*. CASA Toolkit 2 (versione in lingua tigrina). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015.
- De Castro P, Magné F, Tatarelli P. *HIV/AIDS Basics. Training course for patients' associations to improve communication with patients*. CASA Toolkit 2. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015.
- De Castro P. Communication. *Basic training course for health workers and patients' associations*. CASA Toolkit 1 (versione in lingua tigrina). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015.
- De Castro P. Communication. *Basic training course for health workers and patients' associations*. CASA Toolkit 1. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015.
- Del Manso M, Mirabella F, Romanini E, Luzi I, Sette A, Zanolì G, Carrani E, Torre M. Interventi di artroprotesi: analisi dati RIAP. In: Torre M, ed. *RIAP. Progetto Registro Italiano ArtroProtesi. Verso l'operatività. Secondo report* Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2015. p.97-122.
- Díez E, Camprubí L, Ferrelli RM. *Recomendaciones técnicas y operativas para el fortalecimiento de la Comisión Intersectorial de Salud Pública*. Bogotá: Agència de Salut Pública de Barcelona Y Ministerio de Salud y Protección Social; 2015.
- Farisco M, Petrini C. Ethical frameworks and comparative effectiveness research. In: *Comparative effectiveness research in health services* New York: Springer Science + Business Media; 2015. p.1-37.
- Giuliani A. Why systems biology can promote new way of thinking. In: Singh V, Dhar PK, ed. *Systems and synthetic biology Dordrecht*: Springer Science + Business Media; 2015. p.25-48.
- Iannelli E, Del Mastro L, De Stefano C, Lambertini M, D'Aloja P, Scaravelli G, Peccatori F, D'Acunti A, ed. Tumore e speranza di maternità: il supplizio di Tantalo. In: *7. Rapporto sulla condizione assistenziale dei malati oncologici Roma: Osservatorio sulla condizione assistenziale dei malati oncologici; 2015*. p.88-92.
- Kintz P, Russell E, Baber M, Pichini S. Clinical applications of hair analysis. In: Kintz P, Salomone A, Vincenti M, ed. *Hair analysis in clinical and forensic toxicology* Amsterdam: Academic Press; 2015. p.141-159.
- Lugliè A, Pulina S, Bruno M, Padedda BM, Satta CT, Sechi N. Marine toxins and climate change: the case of PSP from cyanobacteria in coastal lagoons. In: Botana LM, Alfonso A, ed. *Phycotoxins: chemistry and biochemistry*. 2. Ed. New York: John Wiley & Sons; 2015. p.239-235.
- Luzi AM, Pasqualino G, Pugliese L, Schwarz M, Suligoi B, ed. *L'accesso alle cure della persona straniera: indicazioni operative*. Seconda edizione. Roma: Istituto Superiore di Sanità, Ministero della Salute; 2015.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Luzi I, Del Manso M, Romanini E, Zanoli G, Mirabella F, Torre M. Interventi di artroprotesi: analisi dati SDO. In: Torre M, ed. *RIAP. Progetto Registro Italiano ArtroProtesi. Verso l'operatività. Secondo report* Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2015. p.49-94.
- Olivieri A. Epidemiology of congenital hypothyroidism. In: Bona G, De Luca F, Monzani A, ed. *Thyroid diseases in childhood: recent advances from basic science to clinical practice* Springer International Publishing; 2015. p.53-63.
- Pacifici R, Bacosi A, De Luca R, Di Carlo S, Martucci L, Minutillo A, Solimini R, Toth G, Palmi I. *Reporting system. Doping antidoping 2014*. Roma: Istituto Superiore di Sanità. Dipartimento del farmaco; 2015.
- Pegoraro R, Petri C. Committees: clinical ethics committees. In: Ten Have H, ed. *Encyclopedia of global bioethics Dordrecht*. Springer Science + Business Media; 2015. p.1-8.
- Petrini C. *Bioetica nella sanità. Raccolta di articoli da "L'Osservatore Romano"*. Napoli: Satura Editrice; 2015.
- Petrini C. Ethical issues related to the collection, storage, and use of umbilical cord blood cells. In: Domen RE, ed. *Ethical issues in transfusion medicine and cellular therapies* Bethesda: AABB Press; 2015. p.57-72.
- Petrucci A, Ponzani V. Formazione, occupazione e professione. In: Ponzani V, ed. *Rapporto sulle biblioteche italiane 2013-2014* Roma: Associazione Italiana Biblioteche; 2015. p.137-148.
- Poltronieri E, Della Seta M. L'inglese tecnico-scientifico nella letteratura di ricerca: esempi nell'area della salute. In: Vellutino D, Zanola MT, ed. *Comunicare in Europa. Lessici istituzionali e terminologie specialistiche* Milano: EDUCat; 2015. p.161-174.
- Pontifical Academy for Life. Italian Working Group, Petri C, Spagnolo AG, ed. *Assisting the elderly and palliative care. In: Carrasco De Paula I, Pegoraro R, ed. Assisting the elderly and palliative care. Proceedings of the XXI General assembly of members*. Vatican City, March 5-7, 2015 2015. p.289-295.
- Ponzani V, ed. *Rapporto sulle biblioteche italiane 2013-2014*, Roma: Associazione Italiana Biblioteche; 2015.
- Popoli P, Domenici MR, Martire A, Tebano MT. Functional interactions of adenosine receptors and their possible implications in central nervous system diseases. In: Ramkumar V, Paes De Carvalho R, ed. *Adenosine signaling mechanisms: pharmacology, functions and therapeutic aspects* New York: Nova Science Publishers; 2015. p.265-294.
- Santuccio C, Trotta F, Felicetti P, Bonetto C, Da Cas R, Menniti Ippolito F, Spila Alegiani S, ed. *Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia - anno 2013*. Roma: Agenzia italiana del farmaco; 2015.
- Scafato E. Epidemiologia e trend di consumo. In: *Manuale di alcoologia* Brescia: Regione Lombardia. ASL, Brescia; 2015. p.11-42.
- Scaravelli G, Spoletini R. The Application of Reproductive Techniques (ART): worldwide epidemiology phenomenon and treatment outcomes. In: Watson RR, ed. *Handbook of fertility. Nutrition, diet, lifestyle and reproductive health* Academic Press; 2015. p.75-87.
- Suffredini E, Caburlotto G. Vibrios: types, properties, and determination. In: Caballero B, Finglas P, Toldrà F, ed. *Encyclopedia of food and health* Oxford: Academic Press; 2015. p.413-417, vol. 5.
- Torre M, Ceccarelli S. Novità dalle istituzioni partecipanti al RIAP. In: Torre M, ed. *RIAP. Progetto Registro Italiano ArtroProtesi. Verso l'operatività. Secondo report* Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2015. p.25-48.
- Torre M, ed. *RIAP. Progetto Registro Italiano ArtroProtesi. Verso l'operatività. Secondo report*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2015.
- Torre M. Il progetto RIAP: un anno dopo. In: Torre M, ed. *RIAP. Progetto Registro Italiano ArtroProtesi. Verso l'operatività. Secondo report* Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2015. p.1-13.
- Vichi M, Pompili M. Il suicidio in Italia. In: Pompili M, Girardi P, ed. *Manuale di suicidologia* Ospedaletto: Pacini Editore; 2015. p.139-152.
- Vichi M, Pompili M. Le morti per suicidio. In: *Rapporto sulla popolazione. L'Italia nella crisi economica* Bologna: Il Mulino; 2015. p.93-95.
- Zoratto F, Laviola G, Adriani W. La ricerca preclinica sul GAP: lo studio della propensione all'azzardo in laboratorio. In: *Gioco d'azzardo patologico: farmacoterapia, comorbidità, alterazioni cognitive e ricerca preclinica* Roma: Presidenza del Consiglio dei Ministri. Dip. politiche antidroga; 2015. p.89-123.

RAPPORTI TECNICI

- Agazio E, Pricci F. Criteri regionali di accreditamento dei centri per la prescrizione di terapia a base di ormone della crescita. In: Pricci F, Agazio E, Villa M, ed. *Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita* (2014). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/31*). p.29-48.
- Alimonti A, Bocca B, Ruggieri F. Metodo di riferimento per la determinazione degli elementi chimici in matrici biologiche umane: prestazioni analitiche e incertezza del dato. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/30*).
- Balducci G, Fondi G, Trinca S, Pitidis A. Epidemiologia degli incidenti da ustione in età pediatrica in Italia (2005-2009). In: Pitidis A, Longo E, Cedri S, Balducci G, Fondi G, Briguglio G, Gruppo di lavoro PRIUS, ed. *Prevenzione degli incidenti da ustione in età scolastica (progetto PRIUS): quadro epidemiologico*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/20*). p.3-8.
- Barone F, De Angelis I, De Berardis B, Zijno A, Andreoli C, Degan P, Polci ML, Alessandrelli M, Di Prospero Fanghella P. Implementazione di metodi validati e sviluppo di metodi in vitro per determinare le caratteristiche fisico-chimiche e la potenziale attività geno/tossicologica di micro e nanoparticelle di biossido di titanio. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/34*).
- Bascherini S, ed. *Convegno Applicazione del nuovo Regolamento Biocidi: novità in materia di valutazione per sostanze e prodotti*. Roma, Istituto Superiore di Sanità, 19 dicembre 2013. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/24*).
- Berry A, Borgi M, Cirulli F. Sindrome di Down: valutazione fisiologica al parco Leolandia. In: Borgi M, Cerino S, Chiari G, Cirulli F, ed. *Progetto Una giostra per tutti: raccomandazioni per l'accessibilità ai parchi di divertimento per ospiti con disabilità*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/11*). p.44-47.
- Bonadonna L, Briancesco R, Coccia AM, Di Napoli I, Ferrante I, Forgia C, Giacomelli M, Giorgi DA, Meloni P, Palmieri S, Paradiso R, Semproni M. Indagini sulla presenza di microrganismi in ambiente ospedaliero e potenziali rischi correlati. In: Santarsiero A, Musmeci L, Fuselli S, Gruppo di Studio Nazionale sull'Inquinamento Indoor, ed. *Workshop La qualità dell'aria indoor: attuale situazione nazionale e comunitaria. L'esperienza del Gruppo di Studio Nazionale sull'Inquinamento Indoor*. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 28 maggio 2014. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/4*). p.102-108.
- Bonadonna L, Meloni P. Strategie di monitoraggio dell'inquinamento di origine biologica dell'aria in ambiente indoor: i microrganismi. In: Santarsiero A, Musmeci L, Fuselli S, Gruppo di Studio Nazionale sull'Inquinamento Indoor, ed. *Workshop La qualità dell'aria indoor: attuale situazione nazionale e comunitaria. L'esperienza del Gruppo di Studio Nazionale sull'Inquinamento Indoor*. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 28 maggio 2014. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/4*). p.11-14.
- Bonciani M, Nardone P, Pizzi E, Spinelli A, Andreozzi S, Giacchi MV, Caroli M, Mazzarella G, Cairella G, Galeone D, ed. *Prevenzione dell'obesità nella scuola: indicazioni a partire dalle evidenze della letteratura*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/1*).
- Bonciani M, Nardone P, Pizzi E. Focus su alcuni interventi. In: Bonciani M, Nardone P, Pizzi E, Spinelli A, Andreozzi S, Giacchi MV, Caroli M, Mazzarella G, Cairella G, Galeone D, ed. *Prevenzione dell'obesità nella scuola: indicazioni a partire dalle evidenze della letteratura*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/1*). p.63-73.
- Bonciani M, Nardone P, Pizzi E. Risultati della revisione. In: Bonciani M, Nardone P, Pizzi E, Spinelli A, Andreozzi S, Giacchi MV, Caroli M, Mazzarella G, Cairella G, Galeone D, ed. *Prevenzione dell'obesità nella scuola: indicazioni a partire dalle evidenze della letteratura*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/1*). p.25-62.
- Bonciani M, Spinelli A, Pizzi E, Nardone P, Buoncrisiano M. Obesità infantile: un problema prioritario in sanità pubblica. In: Bonciani M, Nardone P, Pizzi E, Spinelli A, Andreozzi S, Giacchi MV, Caroli M, Mazzarella G, Cairella G, Galeone D, ed. *Prevenzione dell'obesità nella scuola: indicazioni a partire dalle evidenze della letteratura*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/1*). p.3-10.
- Borgi M, Cerino S, Chiari G, Cirulli F, ed. *Progetto Una giostra per tutti: raccomandazioni per l'accessibilità ai parchi di divertimento per ospiti con disabilità*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/11*).
- Bottoni P, Chirico M, Bonadonna L. Rischio di esposizione indoor a sostanze disinfettanti e loro prodotti di degradazione in ambienti natatori e centri wellness. In: Santarsiero A, Musmeci L, Fuselli S, Gruppo di Studio Nazionale sull'Inquinamento Indoor, ed. *Workshop La qualità dell'aria indoor: attuale situazione nazionale e comunitaria. L'esperienza del Gruppo di Studio Nazionale sull'Inquinamento Indoor*. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 28 maggio 2014. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/4*). p.125-134.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Bretra C, Onori R, De Giacomo M, De Santis B, Barea Toscan MC, ed. Convegno Gli Organismi Geneticamente Modificati (OGM) nella filiera agro-alimentare: una rinuncia ragionata o un'opportunità non colta? Istituto Superiore di Sanità Roma, 10 febbraio 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/43*).
- Bretra C. Premessa. In: Bretra C, Onori R, De Giacomo M, De Santis B, Barea Toscan MC, ed. Convegno Gli Organismi Geneticamente Modificati (OGM) nella filiera agro-alimentare: una rinuncia ragionata o un'opportunità non colta? Istituto Superiore di Sanità Roma, 10 febbraio 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/43*). p.iii-iv.
- Bruni BM. Strategia di monitoraggio per la determinazione della concentrazione di fibre d'amianto e fibre artificiali vetrose. In: Santarsiero A, Musmeci L, Fuselli S, Gruppo di Studio Nazionale sull'Inquinamento Indoor, ed. Workshop La qualità dell'aria indoor: attuale situazione nazionale e comunitaria. L'esperienza del Gruppo di Studio Nazionale sull'Inquinamento Indoor. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 28 maggio 2014. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/4*). p.18-24.
- Cabella R, Bellomo G. Identificazione e valutazione delle sostanze che destano preoccupazione per la salute umana contenute nei prodotti biocidi: proposta di linea guida. In: Bascherini S, ed. Convegno Applicazione del nuovo Regolamento Biocidi: novità in materia di valutazione per sostanze e prodotti. Roma, Istituto Superiore di Sanità, 19 dicembre 2013. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/24*). p.12-17.
- Carbone P, Granata O, Morciano C, Mantovani A, Baldi F, Taruscio D. EUROCAT joint action 2011-2013. In: Taruscio D, ed. Centro Nazionale Malattie Rare: dalla ricerca alle azioni nazionali e alle collaborazioni internazionali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/18*). p.167-170.
- Carbone P, Granata O, Sanseverino A, Polizzi A, Taruscio D. Prevenzione primaria e secondaria delle malformazioni congenite. In: Taruscio D, ed. Centro Nazionale Malattie Rare: dalla ricerca alle azioni nazionali e alle collaborazioni internazionali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/18*). p.107-120.
- Carbone P, Loghi M, Bianchi F, Calzolari E, Granata O, Taruscio D. Sorveglianza delle malformazioni congenite e coordinamento nazionale dei registri delle malformazioni congenite. In: Taruscio D, ed. Centro Nazionale Malattie Rare: dalla ricerca alle azioni nazionali e alle collaborazioni internazionali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/18*). p.52-55.
- Carbone P, Mazzaccara A, Granata O, Polizzi A, Sanseverino A, Barbina D, Guerrera D, Taruscio D. Formazione degli operatori sanitari nella prevenzione primaria e secondaria delle malattie rare. In: Taruscio D, ed. Centro Nazionale Malattie Rare: dalla ricerca alle azioni nazionali e alle collaborazioni internazionali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/18*). p.89-100.
- Catalano L, Piccinini V, Facco G, Pupella S, Liembruno GM, Grazzini G. Attività del sistema trasfusionale italiano (2012). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/23*).
- Catalano L, Piccinini V, Facco G, Pupella S, Liembruno GM, Grazzini G. Attività del sistema trasfusionale italiano (2013). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/37*).
- Cataldi L. Stabilità allo stoccaggio dei prodotti: un approccio armonizzato per la valutazione dei biocidi. In: Bascherini S, ed. Convegno Applicazione del nuovo Regolamento Biocidi: novità in materia di valutazione per sostanze e prodotti. Roma, Istituto Superiore di Sanità, 19 dicembre 2013. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/24*). p.34-40.
- Cavariani F, Leonori R, Cardona E, Quercia A, Pasetto R, Forastiere F, Paredes R, Marsili D, De Castro P, Comba P. Preliminary requirements for prevention and control of silica and asbestos diseases in mining and industrial areas. In: Marsili D, Pasetto R, ed. Italy-Latin America cooperation. Health impact of contaminated sites: methods and applications/Cooperación Italia - América Latina. Impacto en la salud de sitios contaminados: métodos y aplicaciones. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/32*). p.17-22.
- Cavariani F, Leonori R, Cardona E, Quercia A, Pasetto R, Forastiere F, Paredes R, Marsili D, De Castro P, Comba P. Requisitos preliminares para la prevención y control de las enfermedades de sílice y asbesto en sitios mineros e industriales. In: Marsili D, Pasetto R, ed. Italy-Latin America cooperation. Health impact of contaminated sites: methods and applications/Cooperación Italia - América Latina. Impacto en la salud de sitios contaminados: métodos y aplicaciones. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/32*). p.121-127.
- Ceccarini A, Della Seta M, Nardone P, Bonciani M, Pizzi E. Metodologia utilizzata nella revisione. In: Bonciani M, Nardone P, Pizzi E, Spinelli A, Andreozzi S, Giacchi MV, Caroli M, Mazzarella G, Cairella G, Galeone D, ed. Prevenzione dell'obesità nella scuola: indicazioni a partire dalle evidenze della letteratura. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/1*). p.21-24.
- Ceccarini M, Frank C, Magrelli A, Coppola S, Belfiore M, Salvatore M, Florida G, Carta C, Taruscio D. Ricerca sperimentale. In: Taruscio D, ed. Centro Nazionale Malattie Rare: dalla ricerca alle azioni nazionali e alle collaborazioni internazionali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/18*). p.25-31.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Cedri S, Crenca A, Cedri C. Caratteristiche degli incidenti da ustione in età pediatrica rilevati in pronto soccorso in Italia (SINIACA, 2005-2009). In: Pitidis A, Longo E, Cedri S, Balducci G, Fondi G, Briguglio G, Gruppo di lavoro PRIUS, ed. Prevenzione degli incidenti da ustione in età scolastica (progetto PRIUS): quadro epidemiologico. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/20*). p.9-16.
- Censi F, Tosto F, de Stefano MC, Salvatore M, Florida G, Taruscio D. Controllo esterno di qualità dei test genetici: educazione e formazione. In: Taruscio D, ed. Centro Nazionale Malattie Rare: dalla ricerca alle azioni nazionali e alle collaborazioni internazionali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/18*). p.101-103.
- Cerino S, Borgi M, Cirulli F. Ragazzi con sindrome di Down: l'esperienza al parco Leolandia. In: Borgi M, Cerino S, Chiari G, Cirulli F, ed. Progetto Una giostra per tutti: raccomandazioni per l'accessibilità ai parchi di divertimento per ospiti con disabilità. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/11*). p.41-43.
- Cerino S, Chiari G, Borgi M, Cirulli F. Introduzione. In: Borgi M, Cerino S, Chiari G, Cirulli F, ed. Progetto Una giostra per tutti: raccomandazioni per l'accessibilità ai parchi di divertimento per ospiti con disabilità. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/11*). p.1-3.
- Ciccozzi M. 1915-2015: cento anni di malattie infettive. In: De Castro P, Marsili D, Trova A, ed. Memorie e attualità tra storia e salute. Riflessioni sulla sanità pubblica in Italia a cento anni dalla Grande Guerra a partire dall'esperienza dell'Asinara e di Vittoria. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità 11*). p.25-35.
- Colone M, Stringaro A. Oli essenziali in oncologia. In: Mondello F, Marella AM, Bellardi MG, Di Vito M, ed. Oli essenziali per la salute dell'uomo e la salvaguardia dell'ambiente. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/6*). p.66-69.
- Comba P. Ambiente e salute nel Golfo dell'Asinara: il caso di Porto Torres. In: De Castro P, Marsili D, Trova A, ed. Memorie e attualità tra storia e salute. Riflessioni sulla sanità pubblica in Italia a cento anni dalla Grande Guerra a partire dall'esperienza dell'Asinara e di Vittoria. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità 11*). p.97-104.
- Comba P. Proyecto SENTIERI: principales conclusiones y el camino a seguir. In: Marsili D, Pasetto R, ed. Italy-Latin America cooperation. Health impact of contaminated sites: methods and applications/Cooperación Italia - América Latina. Impacto en la salud de sitios contaminados: métodos y aplicaciones. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/32*). p.173-178.
- Comba P. SENTIERI project: main findings and the way forward. In: Marsili D, Pasetto R, ed. Italy-Latin America cooperation. Health impact of contaminated sites: methods and applications/Cooperación Italia - América Latina. Impacto en la salud de sitios contaminados: métodos y aplicaciones. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/32*). p.65-70.
- Conti S, Masocco M, Capocaccia R, Francisci S, Minelli G, Minardi V, De Angelis R, Rossi S, Ferrante G, Manno V. Fonti dei dati, metodi e indicatori. In: Salmaso S, Musmeci L, Luzi P, Minelli G, Fazzo L, Masocco M, Rossi S, ed. Profilo di salute in Campania in relazione alla problematica dei rifiuti e situazione ambientale (2011). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/26*). p.10-18.
- Conti S, Minelli G, Manno V. Mortalità e ospedalizzazione in Campania. In: Salmaso S, Musmeci L, Luzi P, Minelli G, Fazzo L, Masocco M, Rossi S, ed. Profilo di salute in Campania in relazione alla problematica dei rifiuti e situazione ambientale (2011). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/26*). p.19-26.
- Conti S, Minelli G, Masocco M, Capocaccia R, Francisci S, Minardi V, De Angelis R, Ferrante G, Manno V, Rossi S. Profilo di salute della popolazione campana in sintesi. In: Salmaso S, Musmeci L, Luzi P, Minelli G, Fazzo L, Masocco M, Rossi S, ed. Profilo di salute in Campania in relazione alla problematica dei rifiuti e situazione ambientale (2011). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/26*). p.65-66.
- Conti S, Minelli G. Contesto demografico e geografico della Campania e in particolare delle province di Napoli e Caserta. In: Salmaso S, Musmeci L, Luzi P, Minelli G, Fazzo L, Masocco M, Rossi S, ed. Profilo di salute in Campania in relazione alla problematica dei rifiuti e situazione ambientale (2011). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/26*). p.3-9.
- Cresti R. Linee guida previste dal nuovo regolamento (UE) 528/2012. In: Bascherini S, ed. Convegno Applicazione del nuovo Regolamento Biocidi: novità in materia di valutazione per sostanze e prodotti. Roma, Istituto Superiore di Sanità, 19 dicembre 2013. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/24*). p.4-11.
- Da Cas R, Ruggeri P, Rossi M, Bucaneve G, Duca E, Traversa G. Prescrizione farmaceutica in Umbria. Analisi dei dati relativi al 2012. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 19/15*).
- Da Cas R, Ruggeri P, Rossi M, Bucaneve G, Duca E, Traversa G. Prescrizione farmaceutica in Umbria. Analisi dei dati relativi al 2014. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/45*).

Rapporti ISTISAN 16/17

- De Castro P, Barbaro MC, Salinetti S. Istituto Superiore di Sanità e salute nelle scuole: una premessa al manuale. In: Gigantesco A, Morosini P. Promozione del benessere psicologico e dell'intelligenza emotiva a scuola: un manuale per definire obiettivi e risolvere problemi. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Dispense per la scuola 15/1*). p.iii-iv.
- De Castro P, Marsili D, Trova A, ed. Memorie e attualità tra storia e salute. Riflessioni sulla sanità pubblica in Italia a cento anni dalla Grande Guerra a partire dall'esperienza dell'Asinara e di Vittoria. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità 11*).
- De Castro P, Marsili D, Trova A. Premessa. In: De Castro P, Marsili D, Trova A, ed. Memorie e attualità tra storia e salute. Riflessioni sulla sanità pubblica in Italia a cento anni dalla Grande Guerra a partire dall'esperienza dell'Asinara e di Vittoria. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità 11*). p.iii-iv.
- De Castro P, Marsili D. Un approccio pluridisciplinare alla salute pubblica nel centenario della Prima Guerra mondiale. In: De Castro P, Marsili D, Trova A, ed. Memorie e attualità tra storia e salute. Riflessioni sulla sanità pubblica in Italia a cento anni dalla Grande Guerra a partire dall'esperienza dell'Asinara e di Vittoria. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità 11*). p.1-12.
- De Castro P. Acceso abierto a la información científica y datos. Retos y oportunidades para los actores involucrados. In: Marsili D, Pasetto R, ed. Italy-Latin America cooperation. Health impact of contaminated sites: methods and applications/Cooperación Italia - América Latina. Impacto en la salud de sitios contaminados: métodos y aplicaciones. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/32*). p.112-120.
- De Castro P. Open access to scientific information and data. Challenges and opportunities for different stakeholders. In: Marsili D, Pasetto R, ed. Italy-Latin America cooperation. Health impact of contaminated sites: methods and applications/Cooperación Italia - América Latina. Impacto en la salud de sitios contaminados: métodos y aplicaciones. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/32*). p.8-16.
- De Giacomo M, De Santis B. Stato dell'arte della ricerca europea sulla valutazione del rischio sanitario per l'uomo e gli animali: risultati ottenuti e prospettive future. In: Brera C, Onori R, De Giacomo M, De Santis B, Barea Toscan MC, ed. Convegno Gli Organismi Geneticamente Modificati (OGM) nella filiera agro-alimentare: una rinuncia ragionata o un'opportunità non colta? Istituto Superiore di Sanità Roma, 10 febbraio 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/43*). p.12-18.
- de Negri A, Ferrelli RM. Empowerment y participación social para la equidad en salud. *EUROSociAL, Salud, Conferencias y reuniones, Documentos de trabajos* 2015;39:45-48.
- De Santis M, Di Pirchio R, Sanseverino A, Gentile AE, Aïoub N, Taruscio D. Rapporti con le Associazioni ed empowerment dei pazienti e dei loro familiari. In: Taruscio D, ed. Centro Nazionale Malattie Rare: dalla ricerca alle azioni nazionali e alle collaborazioni internazionali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/18*). p.147-160.
- De Santis M, Gentile AE, Ferrelli RM, Taruscio D. EUROPLAN - European project for rare diseases national plans development. In: Taruscio D, ed. Centro Nazionale Malattie Rare: dalla ricerca alle azioni nazionali e alle collaborazioni internazionali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/18*). p.163-166.
- Del Cornò M, Dominelli G, Gessani S. Dieta, infiammazione e cancro: il ruolo chiave del tessuto adiposo. In: Gessani S, Geraci A, ed. Pandemie del terzo millennio. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/36*). p.20-25.
- Del Manso M, Rota MC, Declich S, Giannitelli S, Nacca G, Rizzo C, Bella A, Gruppo di lavoro INFLUNET. INFLUNET: sistema di sorveglianza sentinella delle sindromi influenzali in Italia. Rapporto sulla stagione influenzale 2012-2013. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/47*).
- Del Manso M, Rota MC, Declich S, Giannitelli S, Nacca G, Rizzo C, Bella A, Gruppo di lavoro INFLUNET. INFLUNET: sistema di sorveglianza sentinella delle sindromi influenzali in Italia. Rapporto sulla stagione influenzale 2013-2014. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/48*).
- D'Errico A, Loghi M, Spinelli A, Pediconi M, Timperi F, Bucciarelli M, Andreozzi S. Abortività volontaria. *Rapporto Osservasalute 2014. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane* 2015;248-253.
- D'Errico A, Loghi M, Spinelli A. Abortività volontaria delle donne straniere. *Rapporto Osservasalute 2014. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane* 2015;282-285.
- Di Vito M, Girolamo A, Mondello F. Aromatogramma. In: Mondello F, Marella AM, Bellardi MG, Di Vito M, ed. Oli essenziali per la salute dell'uomo e la salvaguardia dell'ambiente. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/6*). p.7-11.
- Di Vito M, Mattarelli P, Modesto M, Girolamo A, Ballardini M, Tamburro A, Meledandri M, Mondello F. Profilassi per funghi invasivi con tea tree oil e probiotici: studio in vitro. In: Mondello F, Marella AM, Bellardi MG, Di Vito M, ed. Oli essenziali per la salute dell'uomo e la salvaguardia dell'ambiente. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/6*). p.17-19.

Rapporti ISTISAN 16/17

- D'Ippolito E, Giovannelli I, Guglielmi E, Bellentani MD, Nante N, Vasselli S, Luzi P, Dittami A, Salmaso S, Perra A. Indagine conoscitiva sui servizi per la prevenzione in Italia. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/46*).
- Donatelli I, Puzelli S, Palmieri A, Di Martino A, Facchini M, Meola M, Fabiani C, Calzoletti L, Grisetti T, Castrucci MR. Centro nazionale OMS per l'influenza. Sorveglianza virologica dell'influenza in Italia (stagione 2013-2014). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/21*).
- Donati S, Maraschini A, Buoncristiano M, Bucciarelli M, Marani A, Gruppo di lavoro Istituto Superiore di Sanità-Regioni. La grave morbosità materna da emorragia del post partum: aspetti metodologici del progetto coordinato dall'Italian Obstetrics Surveillance System. *Rapporto Osservasalute 2014. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane* 2015;260-261.
- Donelli G. La sanità pubblica in Italia negli anni della Prima Guerra mondiale. In: De Castro P, Marsili D, Trova A, ed. Memorie e attualità tra storia e salute. Riflessioni sulla sanità pubblica in Italia a cento anni dalla Grande Guerra a partire dall'esperienza dell'Asinara e di Vittoria. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità 11*). p.13-24.
- Esparza Proaño E, Villacrés Landeta T, Flores Procel V, Ferrelli RM. Experiencias de países en la toma de decisiones hacia la equidad en salud: Ecuador. *EUROSociAL, Salud, Conferencias y reuniones, Documentos de trabajos* 2015;39:95-99.
- Fabiani M, Bella A, Rota MC, Giannitelli S, Ranghiasi A, Nacca G, Declich S, Clagnan E, Gallo T, D'Amato M, Volpe E, Pezzotti P, Ferrara L, Demicheli V, Martinelli D, Prato R, Rizzo C, Gruppo di lavoro EVIS. Vaccino antinfluenzale pandemico (A/H1N1pdm09): valutazione degli esiti nelle donne gravide e nei neonati. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/7*).
- Falleni F, Musmeci L, Bardari R, Marro C, Vito M. Mappatura dei siti contaminati presenti sul territorio delle province campane. In: Salmaso S, Musmeci L, Luzi P, Minelli G, Fazzo L, Masocco M, Rossi S, ed. Profilo di salute in Campania in relazione alla problematica dei rifiuti e situazione ambientale (2011). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/26*). p.79-81.
- Fauci AJ, Adams Z, Mazzaccara A, Freeman TL, Aden AS, Cozza N, Trama A, Tarsitani G, Guerra R. Curriculum development for improving medical education at the Dogliotti College of Medicine, University of Liberia. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/15*).
- Fazzo L, Tisano F, Bruno C, De Santis M, Zona A, Comba P. Epidemiological study in an Italian industrial contaminated site with oil refineries and petrochemical plants. In: Marsili D, Pasetto R, ed. Italy-Latin America cooperation. Health impact of contaminated sites: methods and applications/Cooperación Italia - América Latina. Impacto en la salud de sitios contaminados: métodos y aplicaciones. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/32*). p.79-88.
- Fazzo L, Tisano F, Bruno C, De Santis M, Zona A, Comba P. Estudio epidemiológico en un sitio italiano contaminado industrialmente con refinerías de petróleo y plantas petroquímicas. In: Marsili D, Pasetto R, ed. Italy-Latin America cooperation. Health impact of contaminated sites: methods and applications/Cooperación Italia - América Latina. Impacto en la salud de sitios contaminados: métodos y aplicaciones. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/32*). p.187-196.
- Ferrelli RM, ed. Equidad en salud desde un enfoque de determinantes sociales. Contribuciones del encuentro regional La toma de decisiones para la equidad en salud. *EUROSociAL, Salud, Conferencias y reuniones, Documentos de trabajos* 2015;39:
- Ferrelli RM. Políticas de equidad en salud y evidencia para la acción. *EUROSociAL, Salud, Conferencias y reuniones, Documentos de trabajos* 2015;39:25-33.
- Floridia G, Salvatore M, Censi F, Tosto F, de Stefano MC, Savino D, Taruscio D. Controllo esterno di qualità dei test genetici e test del sudore. In: Taruscio D, ed. Centro Nazionale Malattie Rare: dalla ricerca alle azioni nazionali e alle collaborazioni internazionali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/18*). p.72-82.
- Fornarelli L, Iela MT. Problematica dei prodotti biocidi borderline. In: Bascherini S, ed. Convegno Applicazione del nuovo Regolamento Biocidi: novità in materia di valutazione per sostanze e prodotti. Roma, Istituto Superiore di Sanità, 19 dicembre 2013. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/24*). p.18-28.
- Francisci S, De Angelis R, Rossi S, Capocaccia R. Incidenza e sopravvivenza per tumore in Campania. In: Salmaso S, Musmeci L, Luzi P, Minelli G, Fazzo L, Masocco M, Rossi S, ed. Profilo di salute in Campania in relazione alla problematica dei rifiuti e situazione ambientale (2011). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/26*). p.27-46.
- Frank C, Magrelli A, Torrerri P, Taruscio D. Valutazione e consulenza sui farmaci orfani. In: Taruscio D, ed. Centro Nazionale Malattie Rare: dalla ricerca alle azioni nazionali e alle collaborazioni internazionali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/18*). p.123-126.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Gainotti S, Carta C, Torrerì P, Taruscio D. RD-Connect: an integrated platform connecting registries, biobanks and clinical bioinformatics for rare diseases research. In: Taruscio D, ed. Centro Nazionale Malattie Rare: dalla ricerca alle azioni nazionali e alle collaborazioni internazionali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/18*). p.174-178.
- Gamboa Peñaranda CA, Ferrelli RM. Experiencias de países en la toma de decisiones hacia la equidad en salud: Costa Rica. *EUROSOCIAL, Salud. Conferencias y reuniones. Documentos de trabajos* 2015;39:81-85.
- Gentile AE, De Santis M, Ferrelli RM, Polizzi A, Sanseverino A, De Virgilio G, Taruscio D. Formazione ed empowerment dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta. In: Taruscio D, ed. Centro Nazionale Malattie Rare: dalla ricerca alle azioni nazionali e alle collaborazioni internazionali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/18*), p.85-88.
- Gentile AE, Polizzi A, De Santis M, Taranto M, Scapinelli F, Taruscio D. Story telling on record (SToRe). In: Taruscio D, ed. Centro Nazionale Malattie Rare: dalla ricerca alle azioni nazionali e alle collaborazioni internazionali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/18*), p.194-195.
- Geraci A. Medicina integrata nelle malattie non trasmissibili. In: Gessani S, Geraci A, ed. Pandemie del terzo millennio. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/36*), p.35-41.
- Gessani S, Geraci A, ed. Pandemie del terzo millennio. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/36*).
- Gessani S, Geraci A. Introduzione. In: Gessani S, Geraci A, ed. Pandemie del terzo millennio. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/36*), p.1.
- Gigantesco A, Cascavilla I, Del Re D. Introduzione. In: Gigantesco A, Morosini P. Promozione del benessere psicologico e dell'intelligenza emotiva a scuola: un manuale per definire obiettivi e risolvere problemi. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Dispense per la scuola 15/1*), p.1-2.
- Gigantesco A, Morosini P. Promozione del benessere psicologico e dell'intelligenza emotiva a scuola: un manuale per definire obiettivi e risolvere problemi. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Dispense per la scuola 15/1*).
- Graziani C, Arigoni F, Turno P, Macchioni D, Pileggi C, Pavia M, Veltri P, Casalnuovo F, Capuano F, Sarnelli P, Luzzi I, Busani L. Valutazione del rischio sanitario di infezioni da agenti zoonotici attraverso prodotti vegetali ottenuti in aree ad elevata pressione zootecnica. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/33*).
- Griñà I, Stivanello E, Ganzi A, Incerti A, Ballabeni M, Settimo G, Francia F. Inquinamento indoor dopo lavori di ristrutturazione: quattro casi-studio. In: Santarsiero A, Musmeci L, Fuselli S, Gruppo di Studio Nazionale sull'Inquinamento Indoor, ed. Workshop La qualità dell'aria indoor: attuale situazione nazionale e comunitaria. L'esperienza del Gruppo di Studio Nazionale sull'Inquinamento Indoor. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 28 maggio 2014. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/4*), p.117-124.
- Gruppo di studio per l'assicurazione di qualità in radiologia diagnostica e interventistica, Grande S, Rosi A. Indicazioni operative per l'ottimizzazione della radioprotezione nelle procedure di radiologia interventistica. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/41*).
- Gucci PMB, Briancesco R, Coecia AM, Laocchetti I, Paradiso R, Semproni M, Bonadonna L. Microrganismi aerodispersi in ambienti indoor: risultati preliminari. In: Santarsiero A, Musmeci L, Fuselli S, Gruppo di Studio Nazionale sull'Inquinamento Indoor, ed. Workshop La qualità dell'aria indoor: attuale situazione nazionale e comunitaria. L'esperienza del Gruppo di Studio Nazionale sull'Inquinamento Indoor. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 28 maggio 2014. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/4*), p.77-85.
- Iacovacci P. Strategie di monitoraggio dell'inquinamento di origine biologica dell'aria in ambiente indoor: gli allergeni. In: Santarsiero A, Musmeci L, Fuselli S, Gruppo di Studio Nazionale sull'Inquinamento Indoor, ed. Workshop La qualità dell'aria indoor: attuale situazione nazionale e comunitaria. L'esperienza del Gruppo di Studio Nazionale sull'Inquinamento Indoor. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 28 maggio 2014. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/4*), p.15-17.
- Iavarone I, Pirastu R, Comba P. Monitoring children's health in contaminated sites. In: Marsili D, Pasetto R, ed. Italy-Latin America cooperation. Health impact of contaminated sites: methods and applications/Cooperación Italia - América Latina. Impacto en la salud de sitios contaminados: métodos y aplicaciones. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/32*), p.54-62.
- Iavarone I, Pirastu R, Comba P. Vigilancia de la salud de los niños en sitios contaminados. In: Marsili D, Pasetto R, ed. Italy-Latin America cooperation. Health impact of contaminated sites: methods and applications/Cooperación Italia - América Latina. Impacto en la salud de sitios contaminados: métodos y aplicaciones. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/32*), p.162-170.
- Kodra Y, Ferrarì G, Salerno P, Rocchetti A, Taruscio D. Il Registro nazionale e i registri regionali e interregionali delle malattie rare. Rapporto 2001-2012. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/16*).

Rapporti ISTISAN 16/17

- Kodra Y, Ferraroni A, Serra MA, Carretto F, Ricci MA, Taruscio D. Parent training nella sindrome di Prader-Willi: analisi di un'esperienza formativa. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/42*).
- Kodra Y, Salerno P, Rocchetti A, Vittozzi L, Taruscio D. Rete nazionale delle malattie rare. In: Taruscio D, ed. Centro Nazionale Malattie Rare: dalla ricerca alle azioni nazionali e alle collaborazioni internazionali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/18*). p.37-38.
- Kodra Y, Salerno P, Rocchetti A, Vittozzi L, Taruscio D. Sistema nazionale di sorveglianza e monitoraggio: stato dell'arte del registro nazionale malattie rare e dei registri regionali/interregionali. In: Taruscio D, ed. Centro Nazionale Malattie Rare: dalla ricerca alle azioni nazionali e alle collaborazioni internazionali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/18*). p.39-51.
- Kodra Y. Nomenclatura e codifica delle malattie rare. In: Taruscio D, ed. Centro Nazionale Malattie Rare: dalla ricerca alle azioni nazionali e alle collaborazioni internazionali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/18*). p.63-65.
- Kondili LA, Quaranta MG, Falzano L, Mallano A, Mirra M, Weimer LE, Fucili L, Di Gregorio M, Lucattini S, Massella M, Terlizzi R, Olivieri E, Magnani F, Mattei A, Rosato S, Tosti ME, Vella S, PITER Collaborating Group. PITER-HCV cohort study as part of the Italian platform for the study of viral hepatitis therapies. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/35*).
- Laricchiuta P, Morciano C, Salerno P, Taruscio D. Linee guida e malattie rare. In: Taruscio D, ed. Centro Nazionale Malattie Rare: dalla ricerca alle azioni nazionali e alle collaborazioni internazionali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/18*). p.66-71.
- Loghi M, Spinelli A. Salute materno-infantile. *Rapporto Osservasalute 2014. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane* 2015:231.
- Longo E. Analisi qualitativa dei referti di pronto soccorso degli incidenti da ustione in età pediatrica in Italia (SINIACA, 2005-2009). In: Pitidis A, Longo E, Cedri S, Balducci G, Fondi G, Briguglio G, Gruppo di lavoro PRIUS, ed. Prevenzione degli incidenti da ustione in età scolastica (progetto PRIUS): quadro epidemiologico. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/20*). p.17-26.
- Macri A, Bernardi M. Gli organismi geneticamente modificati sono un pericolo o un'opportunità? In: Brera C, Onori R, De Giacomo M, De Santis B, Barea Toscan MC, ed. Convegno Gli Organismi Geneticamente Modificati (OGM) nella filiera agro-alimentare: una rinuncia ragionata o un'opportunità non colta? Istituto Superiore di Sanità Roma, 10 febbraio 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/43*). p.71-77.
- Maggini M, Lombardo FL. Ospedalizzazione di persone con diabete con complicanze a breve termine. *Rapporto Osservasalute 2014. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane* 2015:185-187.
- Maggini M, Lombardo FL. Ospedalizzazione per amputazione all'arto inferiore nei diabetici. *Rapporto Osservasalute 2014. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane* 2015:182-184.
- Magrelli A, Taruscio D. Advance-HTA. In: Taruscio D, ed. Centro Nazionale Malattie Rare: dalla ricerca alle azioni nazionali e alle collaborazioni internazionali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/18*). p.193.
- Manno V, Demaria M, Minelli G, Vichi M, D'Ottavi SM, Loreto G, Rago G, Crialesi R, Frova L, Marchetti S, Galati F, Conti S. La mortalità in Italia nell'anno 2012. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/2*).
- Marasco L, Pitidis A, Longo E, Cedri C. Sorveglianza epidemiologica del Centro grandi ustionati del Presidio ospedaliero Di Summa-Perrino di Brindisi. In: Pitidis A, Longo E, Cedri S, Balducci G, Fondi G, Briguglio G, Gruppo di lavoro PRIUS, ed. Prevenzione degli incidenti da ustione in età scolastica (progetto PRIUS): quadro epidemiologico. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/20*). p.41-47.
- Marcello I, Zona A, Carere M, Beccaloni E, Falleni F, Soggiu ME. Contaminantes indice, organos target y exposición humana en sitios contaminados. In: Marsili D, Pasetto R, ed. Italy-Latin America cooperation. Health impact of contaminated sites: methods and applications/Cooperación Italia - América Latina. Impacto en la salud de sitios contaminados: métodos y aplicaciones. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/32*). p.153-161.
- Marsili D, Pasetto R, ed. Italy-Latin America cooperation. Health impact of contaminated sites: methods and applications/Cooperación Italia - América Latina. Impacto en la salud de sitios contaminados: métodos y aplicaciones. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/32*).
- Marsili D. Herramientas de capacitación y diseminación para promover estudios sobre el impacto en la salud de sitios contaminados en el marco de la cooperación científica Italia-América Latina. In: Marsili D, Pasetto R, ed. Italy-Latin America cooperation. Health impact of contaminated sites: methods and applications/Cooperación Italia - América Latina. Impacto en la salud de sitios contaminados: métodos y aplicaciones. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/32*). p.107-111.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Marsili D. Training and dissemination tools for promoting studies on the health impact of contaminated sites within the Italy-Latin America scientific cooperation framework. In: Marsili D, Pasetto R, ed. Italy-Latin America cooperation. Health impact of contaminated sites: methods and applications/Cooperación Italia - América Latina. Impacto en la salud de sitios contaminados: métodos y aplicaciones. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/32*). p.3-7.
- Masocco M, Ferrante G, Minardi V. Stili di vita connessi alla salute nella popolazione campana: i dati della sorveglianza PASSI. In: Salmaso S, Musmeci L, Luzi P, Minelli G, Fazzo L, Masocco M, Rossi S, ed. Profilo di salute in Campania in relazione alla problematica dei rifiuti e situazione ambientale (2011). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/26*). p.47-64.
- Mele A, Zanetti AR. Conclusioni. In: Tosti ME, Mele A, Spada E, Marzolini F, Crateri S, Ferrigno L, Iantosca G, Gruppo di collaborazione SEIEVA, ed. 10. Workshop SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta). Bagno Vignoni (Siena) 13-15 dicembre 2012. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/29*). p.53.
- Mele A. Aggiornamento sull'epidemiologia delle epatiti a trasmissione parenterale (B, Delta, e C). In: Tosti ME, Mele A, Spada E, Marzolini F, Crateri S, Ferrigno L, Iantosca G, Gruppo di collaborazione SEIEVA, ed. 10. Workshop SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta). Bagno Vignoni (Siena) 13-15 dicembre 2012. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/29*). p.17-21.
- Mele A. Epatite A e viaggi. In: Tosti ME, Mele A, Spada E, Marzolini F, Crateri S, Ferrigno L, Iantosca G, Gruppo di collaborazione SEIEVA, ed. 10. Workshop SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta). Bagno Vignoni (Siena) 13-15 dicembre 2012. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/29*). p.5-6.
- Milana MR, Feliciani R, Gesumando C, Giamberardini S, Padula G, Panico O. Linea guida sull'idoneità al contatto con alimenti di cassette di legno per ortofrutta. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/38*).
- Mondello F, Bellardi MG, Campagna P. Introduzione. In: Mondello F, Marella AM, Bellardi MG, Di Vito M, ed. Oli essenziali per la salute dell'uomo e la salvaguardia dell'ambiente. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/6*). p.1-2.
- Mondello F, Girolamo A, Di Vito M. Oli essenziali nel trattamento delle infezioni fungine mucocutanee in oncologia. In: Mondello F, Marella AM, Bellardi MG, Di Vito M, ed. Oli essenziali per la salute dell'uomo e la salvaguardia dell'ambiente. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/6*). p.12-16.
- Mondello F, Girolamo A, Di Vito M. Potenzialità degli oli essenziali nelle malattie infettive. In: Mondello F, Marella AM, Bellardi MG, Di Vito M, ed. Oli essenziali per la salute dell'uomo e la salvaguardia dell'ambiente. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/6*). p.33-39.
- Mondello F, Marella AM, Bellardi MG, Di Vito M, ed. Oli essenziali per la salute dell'uomo e la salvaguardia dell'ambiente. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/6*).
- Morciano C, Laricchiuta P, Taruscio D. Rare-bestpractices: a platform for sharing best practices for the management of rare diseases. In: Taruscio D, ed. Centro Nazionale Malattie Rare: dalla ricerca alle azioni nazionali e alle collaborazioni internazionali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/18*). p.185-192.
- Mortorell B, Herrera Riquelme C, Ferrelli RM. Experiencias de países en la toma de decisiones hacia la equidad en salud: Chile. *EUROSOCIAL, Salud, Conferencias y reuniones, Documentos de trabajos* 2015;39:87-93.
- Musmeci L, Comba P, Bardari R, Falleni F, Fazzo L, Murro C, Vito M, Ziernacki G. Impatto sanitario del ciclo dei rifiuti in Campania in sintesi. In: Salmaso S, Musmeci L, Luzi P, Minelli G, Fazzo L, Masocco M, Rossi S, ed. Profilo di salute in Campania in relazione alla problematica dei rifiuti e situazione ambientale (2011). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/26*). p.93.
- Musmeci L, Comba P, Fazzo L, Iavarone I, Salmaso S, Conti S, Manno V, Minelli G. Mortalità, ospedalizzazione e incidenza tumorale nei Comuni della Terra dei Fuochi in Campania (relazione ai sensi della Legge 6/2014). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/27*).
- Musmeci L, Comba P, Fazzo L, Ziernacki G. Studi epidemiologici relativi al ciclo dei rifiuti nelle province di Napoli e Caserta. In: Salmaso S, Musmeci L, Luzi P, Minelli G, Fazzo L, Masocco M, Rossi S, ed. Profilo di salute in Campania in relazione alla problematica dei rifiuti e situazione ambientale (2011). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/26*). p.82-92.
- Musmeci L, Fazzo L. Introduzione alla problematica Ambiente e Salute in siti di smaltimento e trattamento dei rifiuti. In: Salmaso S, Musmeci L, Luzi P, Minelli G, Fazzo L, Masocco M, Rossi S, ed. Profilo di salute in Campania in relazione alla problematica dei rifiuti e situazione ambientale (2011). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/26*). p.69-78.
- Musmeci L, Fuselli S, Bruni BM, Sala O, Bacci T, Somigliana AB, Campopiano A, Prandi S, Garofani P, Martinelli C, Cavariani F, D'Orsi F, Marconi A, Trova C, Gruppo di Studio Nazionale sull'Inquinamento Indoor. Strategie di

Rapporti ISTISAN 16/17

- monitoraggio per determinare la concentrazione di fibre di amianto e fibre artificiali vetrose aerodisperse in ambiente indoor. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/5*).
- Musmeci L, Fuselli S, ed. Presentazione. In: Santarsiero A, Musmeci L, Fuselli S, Gruppo di Studio Nazionale sull'Inquinamento Indoor, ed. Workshop La qualità dell'aria indoor: attuale situazione nazionale e comunitaria. L'esperienza del Gruppo di Studio Nazionale sull'Inquinamento Indoor. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 28 maggio 2014. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/4*). p.v-vi.
- Musmeci L, Fuselli S. Presentazione. In: Musmeci L, Fuselli S, Bruni BM, Sala O, Bacci T, Somigliana AB, Campopiano A, Prandi S, Garofani P, Martinelli C, Cavariani F, D'Orsi F, Marconi A, Trova C, Gruppo di Studio Nazionale sull'Inquinamento Indoor. Strategie di monitoraggio per determinare la concentrazione di fibre di amianto e fibre artificiali vetrose aerodisperse in ambiente indoor. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/5*). p.v-vi.
- Musmeci L, Fuselli S. Presentazione. In: Santarsiero A, Musmeci L, Ricci A, Corasaniti S, Coppa P, Bovesecchi G, Merluzzi R, Fuselli S, Gruppo di Studio Nazionale sull'Inquinamento Indoor. Parametri microclimatici e inquinamento indoor. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/25*). p.vii.
- Musmeci L. Foreword. In: Marsili D, Pasetto R, ed. Italy–Latin America cooperation. Health impact of contaminated sites: methods and applications/Cooperación Italia - América Latina. Impacto en la salud de sitios contaminados: métodos y aplicaciones. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/32*). p.v-vi.
- Musmeci L. Premisa. In: Marsili D, Pasetto R, ed. Italy–Latin America cooperation. Health impact of contaminated sites: methods and applications/Cooperación Italia - América Latina. Impacto en la salud de sitios contaminados: métodos y aplicaciones. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/32*). p.vii-viii.
- Nardone P, Pizzi E, Spinelli A, Buoncristiano M, De Mei B, Cattaneo C. Risultati e ricadute del sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE. In: Bonciani M, Nardone P, Pizzi E, Spinelli A, Andreozzi S, Giacchi MV, Caroli M, Mazzarella G, Cairella G, Galeone D, ed. Prevenzione dell'obesità nella scuola: indicazioni a partire dalle evidenze della letteratura. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/1*). p.11-17.
- Onori R, De Giacomo M, De Santis B, Brera C. Tracciabilità degli OGM, un esempio di gestione nella filiera mangimistica: il ruolo del campionamento. In: Brera C, Onori R, De Giacomo M, De Santis B, Barea Toscan MC, ed. Convegno Gli Organismi Geneticamente Modificati (OGM) nella filiera agro-alimentare: una rinuncia ragionata o un'opportunità non colta? Istituto Superiore di Sanità Roma, 10 febbraio 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/43*). p.59-65.
- Onori R. Regole di coesistenza: normativa e problematiche. In: Brera C, Onori R, De Giacomo M, De Santis B, Barea Toscan MC, ed. Convegno Gli Organismi Geneticamente Modificati (OGM) nella filiera agro-alimentare: una rinuncia ragionata o un'opportunità non colta? Istituto Superiore di Sanità Roma, 10 febbraio 2015. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/43*). p.24-30.
- Pasetto R, Martín-Olmedo P, Iavarone I, Martuzzi M. Evaluación del impacto sanitario en zonas contaminadas industrialmente. In: Marsili D, Pasetto R, ed. Italy–Latin America cooperation. Health impact of contaminated sites: methods and applications/Cooperación Italia - América Latina. Impacto en la salud de sitios contaminados: métodos y aplicaciones. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/32*). p.131-142.
- Pasetto R, Martín-Olmedo P, Iavarone I, Martuzzi M. Health impact assessment in industrially contaminated areas. In: Marsili D, Pasetto R, ed. Italy–Latin America cooperation. Health impact of contaminated sites: methods and applications/Cooperación Italia - América Latina. Impacto en la salud de sitios contaminados: métodos y aplicaciones. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/32*). p.25-35.
- Pasetto R, Ranzi A, De Togni A, Ferretti S, Pasetti P, Angelini P, Comba P. Epidemiological surveillance in a district with soil and groundwater industrial waste contamination. In: Marsili D, Pasetto R, ed. Italy–Latin America cooperation. Health impact of contaminated sites: methods and applications/Cooperación Italia - América Latina. Impacto en la salud de sitios contaminados: métodos y aplicaciones. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/32*). p.89-95.
- Pasetto R, Ranzi A, De Togni A, Ferretti S, Pasetti P, Angelini P, Comba P. Vigilancia epidemiológica en un distrito con contaminación de desechos industriales en el suelo y el agua subterráneo. In: Marsili D, Pasetto R, ed. Italy–Latin America cooperation. Health impact of contaminated sites: methods and applications/Cooperación Italia - América Latina. Impacto en la salud de sitios contaminados: métodos y aplicaciones. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/32*). p.197-203.
- Pirastu R, Pasetto R, Zona A, Ancona C, Iavarone I, Martuzzi M, Comba P. Proyecto SENTIERI: estudio epidemiológico de residentes en sitios contaminados de prioridad nacional en Italia. In: Marsili D, Pasetto R, ed. Italy–Latin America cooperation. Health impact of contaminated sites: methods and applications/Cooperación Italia - América Latina. Impacto en la salud de sitios contaminados: métodos y aplicaciones. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/32*). p.143-152.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Pirastu R, Pasetto R, Zona A, Ancona C, Iavarone I, Martuzzi M, Comba P. SENTIERI project: epidemiological study of residents in national priority contaminated sites in Italy. In: Marsili D, Pasetto R, ed. Italy–Latin America cooperation. Health impact of contaminated sites: methods and applications/Cooperación Italia - América Latina. Impacto en la salud de sitios contaminados: métodos y aplicaciones. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/32*). p.36-44.
- Pitidis A, Balducci G, Fondi G, Trinca S, Gruppo di lavoro SINIACA-IDB. Sorveglianza di pronto soccorso degli incidenti e della violenza: il sistema italiano (SINIACA) di codifica semplificata per l'Injury Database europeo. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/10*).
- Pitidis A, Longo E, Cedri S, Balducci G, Fondi G, Briguglio G, Gruppo di lavoro PRIUS, ed. Prevenzione degli incidenti da ustione in età scolastica (progetto PRIUS): quadro epidemiologico. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/20*).
- Polizzi A, De Santis M, Gentile AE, Sanseverino A, Aioub N, Di Piro R, Gnessi F, Ferrari G, Taruscio D. Informazione e malattie rare. In: Taruscio D, ed. Centro Nazionale Malattie Rare: dalla ricerca alle azioni nazionali e alle collaborazioni internazionali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/18*). p.129-141.
- Prizzi F, Agazio E, Fazzini C, Rotondi D. Elaborazioni delle segnalazioni di terapia con GH al registro web. In: Prizzi F, Agazio E, Villa M, ed. Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (2014). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/31*). p.18-28.
- Prizzi F, Agazio E, Villa M, ed. Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (2014). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/31*).
- Prizzi F, Panci P, Borraccino A, Cavallo F, Ravaglia A, Cappa M, Garofalo P, Aimaretti G, Colao A, Ghigo E, Lombardi G, Bona G, Buzi F, Loche S, Maghnie M, Mazzanti L, Bernasconi S, Boscherini B, Cianfarani S, Saggese G. A supporto delle attività delle commissioni regionali per il GH: dati dalla letteratura scientifica. Documento congiunto. In: Prizzi F, Agazio E, Villa M, ed. Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (2014). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/31*). p.7-17.
- Prizzi F, Villa M, Rotondi D. La nota AIFA 39 del 2014. In: Prizzi F, Agazio E, Villa M, ed. Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (2014). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/31*). p.1-6.
- Prizzi F. Premessa. In: Prizzi F, Agazio E, Villa M, ed. Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (2014). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/31*). p.iii.
- Puzelli S, Facchini M, Meola M, Di Martino A, Palmieri A, Fabiani C, Calzoletti L, Grisetti T, Castrucci MR, Donatelli I. Centro nazionale OMS per l'influenza. Sorveglianza della farmaco-resistenza in Italia: dieci anni di attività (stagioni 2004/2005-2013/2014). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/22*).
- Rosmini F, Ferrigno L. Aspetti etici della ricerca epidemiologica. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/44*).
- Rota MC, Bella A, D'Ancona F, D'Angelo F, Fabiani M, Giambi C, Lacorte E, Maggini M, Raschetti R, Rizzo C, Declich S. Vaccinazione anti-pneumococcica: dati ed evidenze per l'utilizzo nei soggetti a rischio di qualsiasi età e per l'eventuale ampliamento dell'offerta ai soggetti anziani (dicembre 2013). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/13*).
- Rota MC, Bella A, D'Angelo F, Fabiani M, Giambi C, Lacorte E, Maggini M, Raschetti R, Rizzo C, Declich S. Vaccinazione anti-meningococco B: dati ed evidenze disponibili per l'introduzione in nuovi nati e adolescenti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/12*).
- Rotondi D, Villa M, Prizzi F, Barbina D, Guerrero D, Mazzaccara A. Corso di formazione a distanza sull'utilizzo della piattaforma web del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita. In: Prizzi F, Agazio E, Villa M, ed. Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (2014). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/31*). p.49-50.
- Rubbiani M, Cabella R, Bellomo G. Uso dei rodenticidi anticoagulanti in Italia: misure di mitigazione del rischio e norme di buona pratica. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/40*).
- Rubbiani M. Monitoraggio delle conformità e sorveglianza del mercato. In: Bascherini S, ed. Convegno Applicazione del nuovo Regolamento Biocidi: novità in materia di valutazione per sostanze e prodotti. Roma, Istituto Superiore di Sanità, 19 dicembre 2013. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/24*). p.41-45.
- Sagratella S. Regione Marche. In: Prizzi F, Agazio E, Villa M, ed. Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (2014). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/31*). p.65-67.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Salmaso S, Musmeci L, Luzi P, Minelli G, Fazzo L, Masocco M, Rossi S, ed. Profilo di salute in Campania in relazione alla problematica dei rifiuti e situazione ambientale (2011). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/26*).
- Salmaso S, Musmeci L. Considerazioni conclusive. In: Salmaso S, Musmeci L, Luzi P, Minelli G, Fazzo L, Masocco M, Rossi S, ed. Profilo di salute in Campania in relazione alla problematica dei rifiuti e situazione ambientale (2011). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/26*). p.95-98.
- Salmaso S, Musmeci L. Premessa. In: Salmaso S, Musmeci L, Luzi P, Minelli G, Fazzo L, Masocco M, Rossi S, ed. Profilo di salute in Campania in relazione alla problematica dei rifiuti e situazione ambientale (2011). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/26*). p.iii.
- Salmaso S. Presentazione. In: D'Ippolito E, Giovannelli I, Guglielmi E, Bellentani M, Nante N, Vasselli S, Luzi P, Dittami A, Salmaso S, Perra A. Indagine conoscitiva sui servizi per la prevenzione in Italia. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/46*). p.iii-iv.
- Salvatore M, Amato A, Toccaceli V, Ferrigno L, Ferrari L, Cirilli N, Padoan RF, Quattrucci S, Stazi MA, Taruscio D. Registro nazionale fibrosi cistica. In: Taruscio D, ed. Centro Nazionale Malattie Rare: dalla ricerca alle azioni nazionali e alle collaborazioni internazionali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/18*). p.56-57.
- Salvatore M, Taruscio D. Accordo di collaborazione Italia-USA. In: Taruscio D, ed. Centro Nazionale Malattie Rare: dalla ricerca alle azioni nazionali e alle collaborazioni internazionali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/18*). p.199-200.
- Santarsiero A, Fuselli S, Morlino R, De Felice M, Ortolani E. Sorgenti indoor del metilmetacrilato in un presidio odontoiatrico. In: Santarsiero A, Musmeci L, Fuselli S, Gruppo di Studio Nazionale sull'Inquinamento Indoor, ed. Workshop La qualità dell'aria indoor: attuale situazione nazionale e comunitaria. L'esperienza del Gruppo di Studio Nazionale sull'Inquinamento Indoor. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 28 maggio 2014. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/4*). p.96-101.
- Santarsiero A, Musmeci L, Fuselli S, Gruppo di Studio Nazionale sull'Inquinamento Indoor, ed. Workshop La qualità dell'aria indoor: attuale situazione nazionale e comunitaria. L'esperienza del Gruppo di Studio Nazionale sull'Inquinamento Indoor. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 28 maggio 2014. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/4*).
- Santarsiero A, Musmeci L, Ricci A, Corasaniti S, Coppa P, Bovesecchi G, Merluzzi R, Fuselli S, Gruppo di Studio Nazionale sull'Inquinamento Indoor. Parametri microclimatici e inquinamento indoor. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/25*).
- Santarsiero A, Ricci A, Merluzzi R. Influenza dei parametri microclimatici sugli inquinanti indoor. In: Santarsiero A, Musmeci L, Fuselli S, Gruppo di Studio Nazionale sull'Inquinamento Indoor, ed. Workshop La qualità dell'aria indoor: attuale situazione nazionale e comunitaria. L'esperienza del Gruppo di Studio Nazionale sull'Inquinamento Indoor. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 28 maggio 2014. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/4*). p.25-44.
- Scafato E, Gandin C, Di Pasquale L, Galluzzo L, Martire S, Ghirini S, Gruppo di lavoro CSDA (Centro Servizi Documentazione Alcol). Epidemiologia e monitoraggio alcol-correlato in Italia e nelle Regioni. Valutazione dell'Osservatorio Nazionale Alcol-CNESPS sull'impatto del consumo di alcol ai fini dell'implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute. Rapporto 2015. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/3*).
- Scafato E, Ghirini S, Gandin C, Galluzzo L, Martire S, Di Pasquale L, Scipione R, Parisi N. Consumo di alcol. *Rapporto Osservasalute 2014. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane 2015*;50-61.
- Scafato E. Prefazione. In: Scafato E, Gandin C, Di Pasquale L, Galluzzo L, Martire S, Ghirini S, Gruppo di lavoro CSDA (Centro Servizi Documentazione Alcol). Epidemiologia e monitoraggio alcol-correlato in Italia e nelle Regioni. Valutazione dell'Osservatorio Nazionale Alcol-CNESPS sull'impatto del consumo di alcol ai fini dell'implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute. Rapporto 2015. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/3*). p.v-vii.
- Scaravelli G, Vigilano V, De Luca R, D'Aloja P, Bolli S, Fiaccavento S, Spoletini R, Speciale L. Procreazione Medicalmente Assistita. *Rapporto Osservasalute 2014. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane 2015*;242-247.
- Scazzocchio B, Del Gaudio I. Lipoproteine plasmatiche a bassa densità nella patogenesi dell'insulino-resistenza. In: Gessani S, Geraci A, ed. Pandemie del terzo millennio. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/36*). p.14-19.
- Settimi L, Davanzo F, Urbani E, Giordano F, Cossa L. Sistema informativo nazionale per la sorveglianza delle esposizioni pericolose e delle intossicazioni: casi rilevati nel 2011. Sesto rapporto annuale. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/28*).

Rapporti ISTISAN 16/17

- Spada E. Immunogenicità a lungo termine del vaccino antiepatite B. In: Tosti ME, Mele A, Spada E, Marzolini F, Crateri S, Ferrigno L, Iantosca G, Gruppo di collaborazione SEIEVA, ed. 10. Workshop SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta). Bagno Vignoni (Siena) 13-15 dicembre 2012. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/29*). p.31-32.
- Spada E. Studio prospettico su una coorte di pazienti con epatite C: ruolo dell'immunità cellulo-mediata e del polimorfismo del gene dell'interleuchina 28B. In: Tosti ME, Mele A, Spada E, Marzolini F, Crateri S, Ferrigno L, Iantosca G, Gruppo di collaborazione SEIEVA, ed. 10. Workshop SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta). Bagno Vignoni (Siena) 13-15 dicembre 2012. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/29*). p.33-35.
- Stazi AV. L'attività fisica nella prevenzione dell'osteoporosi. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/39*).
- Suligo B. Epidemiologia delle infezioni virali droga-correlate (HIV, HBV, HCV). In: Tosti ME, Mele A, Spada E, Marzolini F, Crateri S, Ferrigno L, Iantosca G, Gruppo di collaborazione SEIEVA, ed. 10. Workshop SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta). Bagno Vignoni (Siena) 13-15 dicembre 2012. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/29*). p.41-42.
- Taranto M, De Santis M, Scapinelli F, Gentile AE, Taruscio D. Comunicazione e sensibilizzazione. In: Taruscio D, ed. Centro Nazionale Malattie Rare: dalla ricerca alle azioni nazionali e alle collaborazioni internazionali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/18*). p.142-146.
- Taruscio D. Attività del centro nazionale malattie rare. In: Taruscio D, ed. Centro Nazionale Malattie Rare: dalla ricerca alle azioni nazionali e alle collaborazioni internazionali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/18*). p.21.
- Taruscio D, ed. Centro Nazionale Malattie Rare: dalla ricerca alle azioni nazionali e alle collaborazioni internazionali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/18*).
- Taruscio D. Accordo di collaborazione tra Centro Nazionale Malattie Rare e Regione Sicilia. In: Taruscio D, ed. Centro Nazionale Malattie Rare: dalla ricerca alle azioni nazionali e alle collaborazioni internazionali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/18*). p.58-60.
- Taruscio D. Contesto normativo, programmatico e istituzionale nel campo delle malattie rare in Italia. In: Taruscio D, ed. Centro Nazionale Malattie Rare: dalla ricerca alle azioni nazionali e alle collaborazioni internazionali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/18*). p.8-20.
- Taruscio D. Malattie rare: la necessità di integrazione delle attività. In: Taruscio D, ed. Centro Nazionale Malattie Rare: dalla ricerca alle azioni nazionali e alle collaborazioni internazionali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/18*). p.1-7.
- Taruscio D. Premessa. In: Kodra Y, Ferraroni A, Serra MA, Carretto F, Ricci MA, Taruscio D. Parent training nella sindrome di Prader-Willi: analisi di un'esperienza formativa. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/42*). p.iii.
- Toma L, Romi R. Valutazione dell'efficacia di formulati per impregnazione di tessuti e di materiali pre-impregnati di diversa natura. In: Bascherini S, ed. Convegno Applicazione del nuovo Regolamento Biocidi: novità in materia di valutazione per sostanze e prodotti. Roma, Istituto Superiore di Sanità, 19 dicembre 2013. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/24*). p.29-33.
- Torretti P, Frank C, Ferrari L, Rocchetti A, Taruscio D. Database italiano per la ricerca scientifica e clinica sull'emoglobinuria parossistica notturna (DBEPN). In: Taruscio D, ed. Centro Nazionale Malattie Rare: dalla ricerca alle azioni nazionali e alle collaborazioni internazionali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/18*). p.32-33.
- Torretti P, Taruscio D. E-Rare-3: Era-net rare disease research implementing IRDIRC objectives. In: Taruscio D, ed. Centro Nazionale Malattie Rare: dalla ricerca alle azioni nazionali e alle collaborazioni internazionali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/18*). p.179-182.
- Tosti ME, Mele A, Spada E, Marzolini F, Crateri S, Ferrigno L, Iantosca G, Gruppo di collaborazione SEIEVA, ed. 10. Workshop SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta). Bagno Vignoni (Siena) 13-15 dicembre 2012. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/29*).
- Tosti ME. Aggiornamento sull'epidemiologia dell'epatite A. In: Tosti ME, Mele A, Spada E, Marzolini F, Crateri S, Ferrigno L, Iantosca G, Gruppo di collaborazione SEIEVA, ed. 10. Workshop SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta). Bagno Vignoni (Siena) 13-15 dicembre 2012. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/29*). p.1-4.
- Tosti ME. Aggiornamento sull'epidemiologia dell'epatite E. In: Tosti ME, Mele A, Spada E, Marzolini F, Crateri S, Ferrigno L, Iantosca G, Gruppo di collaborazione SEIEVA, ed. 10. Workshop SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato

Rapporti ISTISAN 16/17

- dell'Epatite Virale Acuta). Bagno Vignoni (Siena) 13-15 dicembre 2012. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/29*). p.8-11.
- Tosti ME. Epatite B in vaccinati. In: Tosti ME, Mele A, Spada E, Marzolini F, Crateri S, Ferrigno L, Iantosca G, Gruppo di collaborazione SEIEVA, ed. 10. Workshop SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta). Bagno Vignoni (Siena) 13-15 dicembre 2012. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/29*). p.26-29.
- Tosti ME. Incidenza di epatite acuta nelle popolazioni migranti. In: Tosti ME, Mele A, Spada E, Marzolini F, Crateri S, Ferrigno L, Iantosca G, Gruppo di collaborazione SEIEVA, ed. 10. Workshop SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta). Bagno Vignoni (Siena) 13-15 dicembre 2012. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/29*). p.43-48.
- Vichi M, Pompili M, Ghirini S, Siliquini R. Suicidi. *Rapporto Osservasalute 2014. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane 2015*;224-229.
- Vittozzi L, Taruscio D. Progetto EPIRARE. In: Taruscio D, ed. Centro Nazionale Malattie Rare: dalla ricerca alle azioni nazionali e alle collaborazioni internazionali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/18*). p.171-173.
- Vittozzi L, Taruscio D. Tender Pratiche di screening neonatale in atto negli stati membri dell'Unione Europea. In: Taruscio D, ed. Centro Nazionale Malattie Rare: dalla ricerca alle azioni nazionali e alle collaborazioni internazionali. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/18*). p.183-184.
- Zona A, Marcello I, Carere M, Beccaloni E, Falleni F, Soggiu ME. Priority index contaminants, target organs and human exposure in contaminated sites. In: Marsili D, Pasetto R, ed. Italy-Latin America cooperation. Health impact of contaminated sites: methods and applications/Cooperación Italia - América Latina. Impacto en la salud de sitios contaminados: métodos y aplicaciones. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/32*). p.45-53.
- Zuccaro O, Galli C. Caratterizzazione clinica, sierologica e molecolare delle infezioni acute da virus dell'epatite B in Italia. In: Tosti ME, Mele A, Spada E, Marzolini F, Crateri S, Ferrigno L, Iantosca G, Gruppo di collaborazione SEIEVA, ed. 10. Workshop SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta). Bagno Vignoni (Siena) 13-15 dicembre 2012. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/29*). p.22-25.
- Zuccaro O. Sorveglianza dell'epatite E in Italia: malattia emergente nei paesi industrializzati. In: Tosti ME, Mele A, Spada E, Marzolini F, Crateri S, Ferrigno L, Iantosca G, Gruppo di collaborazione SEIEVA, ed. 10. Workshop SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta). Bagno Vignoni (Siena) 13-15 dicembre 2012. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/29*). p.12-16.
- Zuccaro O. Studio sull'incidenza dell'infezione da virus dell'epatite C in soggetti con consumo problematico di stupefacenti afferenti ai SerT. In: Tosti ME, Mele A, Spada E, Marzolini F, Crateri S, Ferrigno L, Iantosca G, Gruppo di collaborazione SEIEVA, ed. 10. Workshop SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta). Bagno Vignoni (Siena) 13-15 dicembre 2012. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (*Rapporti ISTISAN 15/29*). p.36-40.

Rapporti ISTISAN 16/17

ATTI DI CONGRESSO

- Acchioni C, Massimi A, Gambetta B, Greco E, Luzzi E, Ricci P, Schietroma I, Sinopoli CF, Zuccalà P, Mazzaccara A, ed. *VI seminario di studio Salute globale e scenari attuali: nuovi contributi di ricerca*. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16 aprile 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C2).
- Acchioni C, Nardolillo I, Remoli AL, Marsili G, Perrotti E, Orsatti R, Battistini A, Sgarbanti M. Impiego di composti immunomodulatori stimolanti la riattivazione della replicazione di HIV-1 in modelli cellulari di latenza. In: Acchioni C, Massimi A, Gambetta B, Greco E, Luzzi E, Ricci P, Schietroma I, Sinopoli CF, Zuccalà P, Mazzaccara A, ed. *VI seminario di studio Salute globale e scenari attuali: nuovi contributi di ricerca*. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16 aprile 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C2). p.3.
- Ainsbury EA, Higuera M, Puig P, Einbeck J, Samaga D, Kulka U, et al, Fattibene P. Uncertainty analysis methods for emergency biodosimetry. In: *International Conference EPR BioDose 2015*. Programme and Abstract Book; October 4-8, 2015; Hanover. 2015.
- Aureli F, D'Amato M, Raggi A, Barea Toscan MC, Cubadda F, ed. *Arsenico nelle catene alimentari*. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 4-5 giugno 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C3).
- Aureli F, D'Amato M, Raggi A, Cubadda F. L'importanza della speciazione e le sue criticità nell'applicazione alle attività di sorveglianza e di controllo. In: Aureli F, D'Amato M, Raggi A, Barea Toscan MC, Cubadda F, ed. *Arsenico nelle catene alimentari*. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 4-5 giugno 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C3). p.25.
- Baggieri M, Marchi A, Bucci P, Filia A, Bella A, Del Manso M, Chironna M, Ansaldi F, Amendola A, Lazzarotto T, Nicoletti L, Magurano F. Molecular epidemiology of measles viruses in Italy, 2011-2014. In: *European Scientific Conference on Applied Infectious Diseases Epidemiology (ESCAIDE 2015)*. Abstract book; November 11-13, 2015; Stockholm. 2015. p.88.
- Baggieri M, Marchi A, Bucci P, Filia A, Bella A, Del Manso M, Rota MC, Deelich S, Innazzo S, Pompa MG, Nicoletti L, Magurano F. Measles in Italy: data from national reference laboratory for measles and rubella. In: *13. National Congress of the Italian Society for Virology (SIV)*. Abstracts; September 14-16, 2015; Orvieto. 2015.
- Baggieri M, Mazzilli F, Marchi A, Bucci P, Nicoletti L, Magurano F. Measles and Rubella elimination in Italy: Parvovirus B19 in the differential diagnosis. In: *3. ESCMID Conference on Vaccines. Vaccines for Mutual Protection*. Abstracts; March 6-8, 2015; Lisbon. 2015.
- Balducci M1, Mudoni S, Nigro M, Parisi D, Luzzi I, Torre M, Gemmarino C. Health-related quality of life (HRQoL), pain and function of patients with hip replacement. In: *German Congress of Orthopaedics and Traumatology (DKOU 2015)*. Abstracts; October 20-23, 2015; 2015.
- Beccaloni E, Vanni F, Scaini F. Tecniche per la caratterizzazione di aree agricole. In: *9. Remediation Technologies and Requalification of Territory Exhibition (RemTech 2015)*. Proceedings; 23-25 settembre 2015; Ferrara. 2015.
- Bedini R, Pecci R, Meleo D, Meli P, ed. *Il Convegno nazionale FORM Forum On Regenerative Methods. Le metodiche rigenerative nel sistema sanitario nazionale. applicazioni attualmente utilizzate*. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C1).
- Bedini R. Premessa. In: Bedini R, Pecci R, Meleo D, Meli P, ed. *Il Convegno nazionale FORM Forum On Regenerative Methods. Le metodiche rigenerative nel sistema sanitario nazionale. applicazioni attualmente utilizzate*. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C1). p.vii.
- Bellenghi M, Puglisi R, Pedini F, De Feo A, Gesumundo C, Denaro M, Sangaletti S, Pasquini L, Colombo MP, Carè A, Mattia G. SCD5-induced oleic acid reduces melanoma metastatization: importance of "good" fatty acids. In: *EFSA's 2. Scientific Conference. Shaping the Future of Food Safety, Together*. Abstract book; October 14-16, 2015; Milan. 2015.
- Bellisario V, Poggini S, Berry A, Branchi I, Cirulli F. Prenatal exposure to maternal high-fat diet increased memory retention and motivation during a progressive ratio schedule in a mouse model of reduced oxidative stress and healthy aging. In: *Scuola di formazione e ricerca su Aspetti delle dinamiche di apprendimento automatico, biologico e sociale*. Atti; 21-24 giugno 2015; Perugia. 2015.
- Bianchi C, Valentini IR, Pizzino P, Da Cas R, Traversa G. Antibatterici per uso sistemico classe A-SSN regione Calabria 2013: uso e confronto nazionale e internazionale. In: Da Cas R, Menniti Ippolito F, Ruggeri P, ed. *XXIV Seminario nazionale La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia*. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 14-15 dicembre 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C7). p.15.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Bietta C, Ferrante G, Fusco Moffa I, Masocco M, Possenti V, Quarchioni E, Salmaso S. L'obeso questo conosciuto: chi è, come si sente, come sta e come si comporta. In: 39. *Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Alimentazione e salute nell'era della globalizzazione*. Abstract book; 27-30 ottobre 2015; Milano. 2015.
- Bocca B, Petrucci F, Alimonti A. First experiences on developing methods for metal nanoparticles detection. In: Schulte PA, Iavicoli I, ed. *Symposium on the Health Protection of the Nanomaterial Workers*. Book of abstracts; February 25-26, 2015; Rome. 2015. p.98.
- Bonadonna L, Briancesco R, Coccia AM, La Rosa G, Meloni P, Paradiso R, Semproni M. A microbial investigation on at-risk areas in a health facility. In: 31. *Meeting of the Italian Society of General Microbiology and Microbial Biotechnology (Microbiology 2015)*. Proceedings; 23-26 settembre 2015; Ravenna. 2015. p.46.
- Bonadonna L, Briancesco R, Coccia AM, Paduano S, Paradiso R, Semproni M. Persistence and survival of bacterial strains in sterilized tattoo inks. In: 2. *European Congress on Tattoo and Pigment Research (ECTP 2015)*. Proceedings; April 29-30, 2015; Bruges. 2015.
- Bonadonna L, Briancesco R, Della Libera S, Iaconelli M, La Rosa G, Paradiso R, Petricca S, Semproni M. Biological, bacteriological and virological investigation on indoor and outdoor swimming pools. In: 6. *International Conference Swimming Pool and Spa. Proceedings*; March 17-20, 2015; Amsterdam. 2015.
- Bonadonna L, Briancesco R, Meloni P, Paduano S, Paradiso R, Semproni M, Vitanza L. Caraffè filtranti e fenomeni di colonizzazione microbica. In: 48. *Congresso Nazionale SIIH*. Abstract book; 14-17 ottobre 2015; Milano. 2015.
- Bonadonna L. Survey of studies on microbial contamination of marketed tattoo inks. In: 2. *European Congress on Tattoo and Pigment Research (ECTP 2015)*. Proceedings; April 29-30, 2015; Bruges. 2015.
- Boniglia C, Carratù B, Gargiulo R, Giammarioli S, Mosca M, Quattrini MC, Bortolin E. Quality and detection of irradiated herbal extracts used in plant food supplements. In: 2. *International Conference on Food and Biosystems Engineering (FaBE 2015)*. Book of Abstracts; May 28-31, 2015; Mykonos. 2015. p.99.
- Bozzi C, Sorrentino F, Maffei L, Caprari P. Comportamento reologico e imaging di eritrociti β -talassemici nel flusso. In: 6. *Congresso nazionale della Società italiana di emoreologia clinica e microcircolazione*. Abstracts; 25-26 settembre 2015; Catanzaro. 2015. p.33.
- Bozzuto G, D'Avenio G, Grigioni M, Molinari A. Milestones in nanomedicine: challenges and limitations of liposomal drug delivery. In: *NanotechItaly 2015. Proceedings*; November 25-27, 2015; Bologna. 2015. p.91.
- Brera C, Colicchia S, Debegnach F, Gregori E, De Santis B. Valutazione della esposizione derivante dalla presenza di micotossine negli alimenti per l'infanzia. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Barea Toscan MC, ed. *V Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare*. Istituto Superiore di Sanità Roma, 28-30 settembre 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C4). p.10-11.
- Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Barea Toscan MC, ed. *V Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare*. Istituto Superiore di Sanità Roma, 28-30 settembre 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C4).
- Brera C, De Santis B, Debegnach F, Miano B, Moretti G, Lanzone A, Del Sordo G, Buonsenso D, Chiaretti A, Hardie L, White K, Brantsaeter AL, Knutsen H, Eriksen GS, Sandvik M, Wells L, Allen S, Sathyapalan T. Risultati del progetto EFSA: experimental study of DON biomarkers in urine. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Barea Toscan MC, ed. *V Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare*. Istituto Superiore di Sanità Roma, 28-30 settembre 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C4). p.12.
- Brera C, Debegnach F, De Santis B, Califano G, Paduano S, Ruocco G. Criteri di attivazione del piano nazionale di controllo ufficiale delle micotossine nei prodotti alimentari. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Barea Toscan MC, ed. *V Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare*. Istituto Superiore di Sanità Roma, 28-30 settembre 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C4). p.22.
- Brera C. Considerazioni generali sulla problematica delle micotossine. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Barea Toscan MC, ed. *V Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare*. Istituto Superiore di Sanità Roma, 28-30 settembre 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C4). p.3-4.
- Buoncrisiano M, Nardone P, Lauria L, Pizzi E, Spinelli A, Galeone D, OKkio alla SALUTE Group 2014. Dietary habits of Italian children in 2014: the result of the surveillance system "OKkio alla SALUTE". In: 7. *EGEA Conference. Healthy Diet, Healthy Environment within a Fruitful Economy: the Role of Fruit and Vegetables*. Abstracts; June 3-5, 2015; Milan. 2015. p.89.
- Buoncrisiano M, Spinelli A, Nardone P, Pizzi E, Lauria L, Galeone D, Gruppo OKkio alla SALUTE 2014. Abitudini alimentari dei bambini e multiculturalità: i dati del sistema di sorveglianza OKkio alla SALUTE 2014. In: 39. *Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Alimentazione e salute nell'era della globalizzazione*. Abstracts; 27-30 ottobre 2015; Milano. 2015.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Buoncristiano M, Tarsitani G, Spinelli A. Sperimentazione di un sistema di sorveglianza relativo ai principali determinanti di salute dall'epoca del concepimento al secondo anno di vita. In: Acchioni C, Massimi A, Gambetta B, Greco E, Luzzi E, Ricci P, Schietroma I, Sinopoli CF, Zuccalà P, Mazzaccara A, ed. *VI seminario di studio Salute globale e scenari attuali: nuovi contributi di ricerca*. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16 aprile 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C2). p.14.
- Caciolli S, Gustavino B, Puccinelli C, Berasi S, Marcheggiani S, Chiudioni F, Damiani G, Mancini L. Valutazione integrata dello stato di salute degli ecosistemi del bacino idrografico del fiume Volturno. In: Mugnai C, ed. *Giornate di studio - 6. edizione. Emergenza ambiente: l'ecotossicologia come strumento di gestione la ricerca, il controllo da parte delle agenzie, il mondo dei privati*. Atti; 11-13 novembre 2014; Livorno. Roma: Istituto superiore per la protezione e la ricerca ambientale; 2015. p.142-146.
- Camilli R, D'Ambrosio F, Del Grosso M, Errico G, Caporali MG, Del Manso M, Giambi C, Vocale C, Daprai L, Barbui AM, Aschbacher R, Frenguelli M, Gherardi G, D'Ancona F, Pantosti A. Trends in Streptococcus pneumoniae invasive diseases in children in 5 Italian regions in the era of gliconjugate vaccines, 2008-2013. In: *25. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID 2015)*. Abstracts; April 25-28, 2015; Copenhagen. 2015.
- Campioni I, Pecci R, Pepe E, Bedini R. Metodiche computazionali: studio di fattibilità per l'analisi di strutture osso-biomateriale. In: Bedini R, Pecci R, Meleo D, Meli P, ed. *II Convegno nazionale FORM Forum On Regenerative Methods. Le metodiche rigenerative nel sistema sanitario nazionale: applicazioni attualmente utilizzate*. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi).
- Caprari P, Bozzi C, Maffei L, Sorrentino F. Emorologia nella talassemia. In: *6. Congresso nazionale della Società italiana di emorologia clinica e microcircolazione*. Abstracts; 25-26 settembre 2015; Catanzaro. 2015. p.30.
- Caprari P, Trasarti S, Mancini F, Pieroni S, Di Francesco A, Caforio MP, Tarzia A, Bizzoni L. A rare case of hereditary elliptocytosis associated with pyruvate kinase deficiency in an Italian family. In: *6. European Symposium on Rare Anaemias*. Abstracts; November 21-22, 2015; Amsterdam. 2015.
- Cella E, Gabrielli I, Giovanetti M, Lo Presti A, D'Ettore G, Vullo V, Ciccozzi M. Phylogeny of Murray Valley Encephalitis Virus. In: Acchioni C, Massimi A, Gambetta B, Greco E, Luzzi E, Ricci P, Schietroma I, Sinopoli CF, Zuccalà P, Mazzaccara A, ed. *VI seminario di studio Salute globale e scenari attuali: nuovi contributi di ricerca*. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16 aprile 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C2). p.30.
- Chauliac M, Elreedy S, Vin K, Spinelli A, Hassapidou M, Balanda K, Martos E, Kovacs V, Kuusipalo H, JANPA Consortium. Joint efforts against childhood obesity: EU joint action on nutrition and physical activity 2015-1017. In: *8. European Public Health Conference. Health in Europe: from Global to Local Policies, Methods and Practices*; October 14-17, 2015; Milan. 2015. p.203.
- Chiudioni F, Trabace T, Palma A, Di Gennaro S, Manes F, Giuseppetti R, Mancini L. The ecological status and heavy metal pollution in tributaries of Tevere and Aniene rivers in the urban area of Rome (Italy). In: *13. European Ecological Federation (EEF) and 25. Italian Society of Ecology's (S.I.E.)*. Abstract book; September 21-25, 2015; Rome. 2015. p.620.
- Ciccotelli V, Ferrari A, Vivaldi B, Vito G, Chessa G, Chiaravalle E, Esposito M, Mimiero R, Brambilla G. Intake assessment of associated neurotoxicants in seafood from the Mediterranean sea in the coastal population. In: *International Conference on Food Contaminants: Challenges in Chemical Mixtures*. Program and Abstract Book; April 12-13, 2015; Lisbon. 2015. p.135-136.
- Civitareale C, Costanzo A, Stacchini P, Ciardullo S, Pastorelli AA, Semeraro A, Fiori M. Confirmatory method for the simultaneous determination of coccidiostats in eggs by UPLC-MS/MS: validation according to the Commission Decision 2002/657/EC. In: *Convegno Massa 2015*. Atti; 10-12 giugno, 2015; Alghero. 2015. p.81.
- Cognetti G, Ferrara R, Poltronieri E. Evidence based practice e competenze informative degli operatori sanitari: il progetto ECDL HealthDOC. In: *10. Conferenza nazionale GIMBE. Aumentare il value e ridurre gli sprechi in sanità*. Abstract book; 27 marzo 2015; Bologna. 2015.
- Colaceci S, Giusti A, De Angelis A, Arnone V, Falini M, Vellone E, Alvaro R. Fonti informative sull'uso dei farmaci in allattamento: il caso degli antidiabetici. In: Da Cas R, Menniti Ippolito F, Ruggeri P, ed. *XXIV Seminario nazionale La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia*. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 14-15 dicembre 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C7). p.26.
- Comba P. Prevención de las enfermedades relacionadas con el asbesto en los países de ingreso bajo. In: Marsili D, Comba P, ed. *International workshop Perspectives in Global Environmental Health/Perspectivas en Salud Ambiental Global*. Bilingual edition. Istituto Superiore di Sanità. Rome. October 21, 2015. Abstract book/Resúmenes. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C5). p.41.
- Comba P. Prevention of asbestos-related disease in low-income countries. In: Marsili D, Comba P, ed. *International workshop Perspectives in Global Environmental Health/Perspectivas en Salud Ambiental Global*. Bilingual edition. Istituto Superiore di Sanità. Rome. October 21, 2015. Abstract book/Resúmenes. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C5). p.17.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Contoli B, Masocco M, Ferrante G, Minardi V, Penna L, Perra A, Possenti V, Quarchioni E, Salmaso S, Gruppo tecnico PASSI. L'attività fisica nella popolazione di 65 anni e oltre: i dati del sistema di Sorveglianza PASSI d'Argento. In: 39. *Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Alimentazione e salute nell'era della globalizzazione*. Abstrac book; 27-30 ottobre 2015; Milano. 2015.
- Cordelli E, Villani P, Maranghi F, Narciso L, Tassinari R, Cubadda F, Andreoli C, Zijno A, Fessard V, Pacchierotti F. Assessment of SiO₂ nanoparticle systemic genotoxicity in rats after sub-chronic oral exposure. In: *EEMS European Environmental Mutagenesis Society (EEMS 2015 Meeting)*. Abstracts; August 23-26, 2015; Prague. 2015.
- Covino DA, Sabbatucci M, Purificato C, Mallano A, Andreotti M, Fantuzzi L. Studio del ruolo dell'asse CCL2/CCR2 nell'infezione da HIV-1: meccanismi molecolari e potenziali approcci terapeutici. In: Acchioni C, Massimi A, Gambetta B, Greco E, Luzzi E, Ricci P, Schietroma I, Sinopoli CF, Zuccalà P, Mazzaccara A, ed. *VI seminario di studio Salute globale e scenari attuali: nuovi contributi di ricerca*. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16 aprile 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C2). p.16.
- Covino DA, Sabbatucci M, Purificato C, Mallano A, Federico M, Lu J, Rinaldi AO, Pellegrini M, Bona R, Michelini Z, Cara A, Vella S, Gessani S, Andreotti M, Fantuzzi L. Effects of endogenous CCL2 neutralization on HIV-1 infection and host restriction factors expression in primary human macrophages. In: 13. *National Congress of the Italian Society for Virology (SIV)*. Abstracts; September 14-16, 2015; Orvieto. 2015.
- Cozzi L, Volpe G, Petropoulos K, Suffredini E, Palleschi G. Application of an amperometric sensor coupled to an haemolytic-enzymatic assay for the detection of palytoxin in shellfish. In: 5. *Joint Symposium and AOAC Task Force Meeting, Marine and Freshwater Toxins analysis*. Abstracts; June 14-17, 2015; Baiona-Pontevedra. 2015. p.57-58.
- Cozzi L, Volpe G, Suffredini E, Palleschi G. Applicazione di un sensore elettrochimico associato a un saggio emolitico per la determinazione della palitossina nei molluschi bivalvi. In: 4. *Convegno nazionale SIRAM*. Atti; 6-7 novembre 2015; Chioggia. 2015.
- Cubadda F, D'Amato M, Mancini FR, Aureli F, Raggi A, Busani L, Mantovani A. Fattori che modulano la vulnerabilità in popolazioni residenti in aree ad elevata presenza ambientale di arsenico. In: Aureli F, D'Amato M, Raggi A, Barea Toscan MC, Cubadda F, ed. *Arsenico nelle catene alimentari*. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 4-5 giugno 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C3). p.26-27.
- Cubadda F, D'Amato M, Mancini FR, Aureli F, Raggi A, Busani L, Mantovani A. Studio per valutare l'esposizione alimentare all'arsenico in popolazioni residenti nelle aree del Lazio caratterizzate dalla presenza di arsenico di origine geologica nelle acque destinate al consumo umano: risultati principali. In: Aureli F, D'Amato M, Raggi A, Barea Toscan MC, Cubadda F, ed. *Arsenico nelle catene alimentari*. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 4-5 giugno 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C3). p.55-56.
- Culasso M, Narduzzi S, Guidotti ML, Gagliardi L, Penna L, Porta D, Ranieli A, Rasulo A, Ronfani L, Rusconi F, Salemi M, Trevisan M, Vecchi Brumatti L, Gruppo PICCOLIPIU'. La televisione a 2 anni di vita nella coorte di nati Piccolipiù. In: 39. *Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Alimentazione e salute nell'era della globalizzazione*. Abstrac book; 27-30 ottobre 2015; Milano. 2015. p.125.
- Da Cas R, Menniti Ippolito F, Ruggeri P, ed. *XXIV Seminario nazionale La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia*. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 14-15 dicembre 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C7).
- Da Cas R, Ruggeri P, Rossi M, Bucaneve G, Duca E, Traversa G. Analisi storica della prescrizione farmaceutica nella regione Umbria. In: Da Cas R, Menniti Ippolito F, Ruggeri P, ed. *XXIV Seminario nazionale La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia*. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 14-15 dicembre 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C7). p.28.
- Da Sacco L, Aureli F, Silano M, D'Amato M, Raggi A, Felli C, Ferretti F, Ancinelli M, Mazzotta AR, Nobili V, Copetti M, Lionetti E, Francavilla R, Gatti S, Catassi C, Cubadda F. Valutazione del rischio dell'esposizione ad arsenico inorganico nei bambini affetti da celiachia: studio dei profili metabolici urinari e dei polimorfismi genetici. In: Aureli F, D'Amato M, Raggi A, Barea Toscan MC, Cubadda F, ed. *Arsenico nelle catene alimentari*. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 4-5 giugno 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/3). p.57-58.
- D'Amato M, Aureli F, Raggi A, Cubadda F. Fate of chemical substances in food during human gastrointestinal digestion. Experiences on trace elements and nanomaterials. In: *International Conference on Food Contaminants (ICFC 2015): Challenges in Chemical Mixtures*. Program and Abstract Book; April 12-13, 2015; Lisbon. 2015. p.33-34.
- D'Amato M, Aureli F, Raggi A, Cubadda F. Esposizione alimentare all'arsenico inorganico della popolazione italiana: lo studio di dieta totale nazionale 2012-14. In: Aureli F, D'Amato M, Raggi A, Barea Toscan MC, Cubadda F, ed. *Arsenico nelle catene alimentari*. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 4-5 giugno 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C3). p.6-7.
- D'Amato M, Bruno M, Aureli F, Raggi A, Cubadda F. Livelli ambientali di arsenico inorganico nell'area del Lago di Vico e valutazione dell'esposizione umana mediante biomonitoraggio. In: Aureli F, D'Amato M, Raggi A, Barea Toscan MC,

Rapporti ISTISAN 16/17

- Cubadda F, ed. *Arsenico nelle catene alimentari*. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 4-5 giugno 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/3). p.60-61.
- D'Amato M, Chilosi G, Campiglia E, Stazi SR, Aureli F, Raggi A, Mancinelli R, Marabottini R, Cubadda F. Concentrazioni anomale di arsenico inorganico in frumento coltivato in un suolo naturalmente ricco in arsenico fitodisponibile. In: Aureli F, D'Amato M, Raggi A, Barea Toscan MC, Cubadda F, ed. *Arsenico nelle catene alimentari*. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 4-5 giugno 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C3). p.36-37.
- D'Amato M, Fracassi A, Rocchi M, Dall'Agata F, Frongillo A, Aureli F, Raggi A, Cubadda F. Esposizione all'arsenico inorganico attraverso l'acqua degli approvvigionamenti autonomi nel nord pontino. In: Aureli F, D'Amato M, Raggi A, Barea Toscan MC, Cubadda F, ed. *Arsenico nelle catene alimentari*. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 4-5 giugno 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/3). p.59.
- D'Ancona F, Caporali MG, Del Manso M, Giambi C, Camilli R, D'Ambrosio F, Del Grosso M, Iannazzo S, Rizzuto E, Pantosti A. Infezioni invasive da *Streptococcus pneumoniae* nel bambino e nell'adulto in 7 regioni italiane dopo l'introduzione del vaccino glicoconjugato, 2008-2014. In: 48. *Congresso Nazionale SIIU. Alimentare la salute*. Abstract book; 14-17 ottobre 2015; Milano, 2015. p.87.
- D'Antoni S, Gori M, Angelici C, Arcangeli A, Barile M, Belfiore C, Bianco PM, Izzi D, Mancini L, Puccinelli C, Tancioni L. Sperimentazione dell'integrazione delle attività di monitoraggio previste dalle direttive WFD, Habitat e Uccelli per i siti Natura 2000 in ambito fluviale: il caso della Riserva Naturale Tevere Farfa. In: 3. *Convegno italiano sulla riqualificazione fluviale*. Abstracts; 27-30 ottobre 2015; Reggio Calabria, 2015.
- D'Avenio G, Grigioni M, Daniele C, Morbiducci U, Hamilton K. 3D velocity field characterization of prosthetic heart valve with two different valve testers by means of stereo-PIV. In: *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Proceedings*; August 25-28, 2015; Milano, 2015.
- D'Avenio G, Wang G, Daniele C, Grigioni M. Fluid stresses and spatial correlation in regurgitant flow associated to mechanical heart valves. In: 11. *International Symposium on Particle Image Velocimetry (PIV) 2015*. Abstracts; September 14-16, 2015; Santa Barbara, 2015.
- De Castro P, Fattibene P, Quattrini MC, Della Monaca S, Tromprier F, Wieser A, Brai M, Ciesielski B, Garcia T, Gustafsson H, Hole EO, Juniewicz M, Krefft K, Longo A, Leveque P, Lund E, Marrale M, Michalec B, Mierzwinska G, Rao JL, Romanyukha AA, Tuner H. Variability of the dosimetric EPR response of gorilla glass touchscreen to dose and to light. In: *International Conference EPR BioDose 2015*. Programme and Abstract Book; October 4-8, 2015; Hanover, 2015.
- De Castro P, Bravo E, Calzolari A, Cambon-Thomsen A, Mabile L, Napolitani F, Rossi AM. CoBRA, a guideline to standardize citation of bioresources: a contribution towards reducing waste in research. In: 2015 *REWARD / EQUATOR Conference. Increasing Value and Reducing Waste in Biomedical Research*. Abstract book; September 28-30, 2015; Edinburgh, 2015.
- De Feo A, Coscia C, Mattia G, Felicetti F, Carè A. Exosome-mediated transfer of miR-222 promotes tumor progression of melanoma. In: 57. *Annual Meeting of the Italian Cancer Society. EACR-AACR-SIC Special Conference. Anticancer Drug Action and Drug Resistance: from Cancer Biology to the Clinic*. Proceedings book; June 20-23, 2015; Florence, 2015. p.108.
- De Filippis B, Musto M, Altabella L, Romano E, Canese R, Laviola G. Deficient purposeful use of forepaws in female mice modelling Rett syndrome. In: *European Brain and Behaviour Society (EBBS) & European Behavioural Pharmacology Society (EBPS) Joint Meeting*. Abstracts; September 12-15, 2015; Verona, 2015.
- De Filippis B, Ricci L, Laviola G. Targeting brain Rho GTPases in Rett syndrome: preclinical evidence of therapeutic effects. In: 4. *European Rett Syndrome Conference*. Abstracts; October 30-November 1, 2015; Roma, 2015.
- De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Moracci G, Brera C. Il ruolo del laboratorio nazionale di riferimento nelle attività di controllo delle micotossine. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Barea Toscan MC, ed. *V Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare*. Istituto Superiore di Sanità Roma, 28-30 settembre 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C4). p.32-33.
- De Santis B, Valitutti F, Nigri A, Trovato CM, Iorfida D, Debegnach F, Gregori E, Barbato MB, Cucchiara S, Catassi C, Brera C. Valutazione della presenza di aflatoxina M1, ocratossina A e zearalenone nel latte materno di mamme celiache. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Barea Toscan MC, ed. *V Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare*. Istituto Superiore di Sanità Roma, 28-30 settembre 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C4). p.8.
- Debegnach F, Brera C, Gregori E, De Santis B. Sviluppi diagnostici nell'analisi delle micotossine. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Barea Toscan MC, ed. *V Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare*. Istituto Superiore di Sanità Roma, 28-30 settembre 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C4). p.34.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Del Grosso M, Camilli R, D'Ambrosio F, Errico G, Gherardi G, D'Ancona F, Pantosti A. Antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* invasive isolates in the vaccine era in Italy. In: 26. *European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID 2016)*. Abstracts; April 9-12, 2016; Amsterdam. 2015.
- Della Monaca S, Bortolin E, Fattibene P. Is the OSL signal from nail clippings of toe- and fingernails due to silicates from contaminating dust? In: *International Conference EPRBioDose 2015*. Programme and Abstract Book; October 4-8, 2015; Hanover, New Hampshire (US). 2015.
- Della Monaca S, Palaia G, Romeo U, Trompier F, Fattibene P. Effect of laser treatments on the dosimetric EPR properties of teeth. In: *International Conference EPR BioDose 2015*. Programme and Abstract Book; October 4-8, 2015; Hanover. 2015.
- Delogu R, Ianiro G, Gigliucci F, Camilloni B, Fiore L, Ruggeri FM. Unexpected diffusion of G12P[8] rotavirus strains among young children in a small area of central Italy. In: 6. *European Rotavirus Biology Meeting (ERBM)*. Programme and abstract book; May 17-20, 2015; Dijon. 2015. p.63-64.
- Delogu R, Ianiro G, Ruggeri FM, Fiore L, RotaNet-Italy Study Group. The Italian RotaNet surveillance program. Rotavirus genotypes among children hospitalized with severe gastroenteritis, 2007-2014. In: 6. *European Rotavirus Biology Meeting (ERBM)*. Programme and abstract book; May 17-20, 2015; Dijon. 2015. p.60.
- Denaro M, Mannoni V, Padula G, Milana MR. Metodo multianalita per la determinazione di migranti in Tenax. In: *AGORA' Incontro nazionale sul food packaging*. Abstracts; 21-23 ottobre 2015; Vimercate. 2015.
- Di Prospero Fanghella P, Malaguti Aliberti L. La classificazione e l'etichettatura delle miscele nei luoghi di lavoro dopo il 1 giugno 2015: nuovi obblighi, ultimi aggiornamenti e scadenze, cambiamenti e confronti con la normativa precedente. In: *Convegno REACH sanità 2015. L'applicazione dei regolamenti europei delle sostanze chimiche in ambito sanitario*. Atti.; 15 ottobre 2015; Bologna. 2015.
- Dogliotti E. Valutazione degli effetti cancerogeni dell'arsenico inorganico. In: Aureli F, D'Amato M, Raggi A, Barea Toscan MC, Cubadda F, ed. *Arsenico nelle catene alimentari*. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 4-5 giugno 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C3). p.13.
- Falsaperla R, Andreuccetti D, Contessa GM, Lopresto V, Pinto R, Polichetti AV, Tomaiuolo M, Zoppetti N. Campi magnetici statici negli ambienti di lavoro: problematiche legate al movimento e approcci alla valutazione dell'esposizione. In: 36. *Congresso nazionale dell'Associazione italiana di radioprotezione (AIRP)*. Atti; 28-30 ottobre 2015; Matera. 2015.
- Falsini B, Piccardi M, Fadda A, Martelli F, Marangoni D, Minnella AM, Savastano MC, Bertelli M, Maccarone R, Bisti S. Saffron supplementation for ABCA4-related Stargardt macular dystrophy: a short-term study evaluating central retinal function. In: *Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO 2015)*. Abstracts; May 3-7, 2015; Denver. 2015.
- Farchi S, Asta F, Porta D, Menzano MT, Ferrucci B, Di Blasio N, Richiardi L, Rusconi F, Ronfani L, Gagliardi L, Stazi MA, Scondotto S, Michelozzi P, Gruppo PICCOLIPIU'. Progetto "Piccolipiù in forma. Alimentazione sana e movimento per crescere bene". Sperimentazione e valutazione di un sito interattivo per la prevenzione dell'obesità infantile in età prescolare. In: 39. *Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Alimentazione e salute nell'era della globalizzazione*. Abstrac book; 27-30 ottobre 2015; Milano. 2015. p.122.
- Farchi S, Culasso M, Rusconi F, Guidotti ML, Merletti F, Pizzi C, Ronfani L, Vecchi Brumatti L, Gagliardi L, Ranieli A, Alviti S, Arnofi A, Gruppo PICCOLIPIU'. Fattori associati al consumo precoce di bevande zuccherate: risultati dello studio Piccolipiù. In: 39. *Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Alimentazione e salute nell'era della globalizzazione*. Abstrac book; 27-30 ottobre 2015; Milano. 2015. p.123.
- Fattibene P, De Angelis C, Quattrini MC, Trompier F, Wieser A, Brai M, Ciesielski B, Della Monaca S, Garcia T, Gustafsson H, Hole EO, Juniewicz M, Krefft K, Longo A, Leveque P, Lund E, Marrale M, Michalec B, Mierzwinska G, Rao JL, Romanyukha AA, Tuner H. Influence of environmental parameters on the dosimetric EPR response of gorilla glass touchscreen glass. In: *International Conference EPR BioDose 2015*. Programme and Abstract Book; October 4-8, 2015; Hanover. 2015.
- Fattibene P, Della Monaca S, Quattrini MC, Romanyukha AA, Swarts SG, Trompier F. Effects of hardening and antimycotic topical treatments on the EPR signal properties of human nails. In: *International Conference EPR BioDose 2015*. Programme and Abstract Book; October 4-8, 2015; Hanover. 2015.
- Fattibene P, Della Monaca S, Quattrini MC, Romanyukha AA, Trompier F. Fingernails as retrospective dosimeter in workplace emergencies. In: *International Conference on Individual Monitoring of Ionising Radiation (IM 2015)*. Abstract Book; April 20-24, 2015; Bruges. Bruges; 2015. p.228.
- Feliciani R, Giamberardini S, maggio A, Milana MR. Interazione fra foglio di alluminio e acido citrico: studi di cessione. In: *AGORA' Incontro nazionale sul food packaging*. Abstracts; 21-23 ottobre 2015; Vimercate. 2015.
- Ferrante G, Gigantesco A, Baldissera S, Masocco M, Possenti V, Minardi V, Quarchioni E, Salmaso S, Gruppo tecnico PASSI. Sintomi depressivi e stili di vita: risultati della sorveglianza di popolazione PASSI. In: 39. *Congresso*

Rapporti ISTISAN 16/17

- dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Alimentazione e salute nell'era della globalizzazione. Abstract book; 27-30 ottobre 2015; Milano. 2015.
- Ferrante G, Gigantesco A, Baldissera S, Masocco M, Possenti V, Minardi V, Quarchioni E, Salmasso S, Gruppo tecnico PASSI. Sintomi depressivi e stili di vita: risultati della sorveglianza di popolazione PASSI. In: 39. Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Alimentazione e salute nell'era della globalizzazione. Abstract book; 27-30 ottobre 2015; Milano. 2015.
- Ferrante G, Possenti V, Gigantesco A, Baldissera S, Masocco M, Minardi V, Quarchioni E, Salmasso S. Depressive symptoms and lifestyles: results from the behavioural risk factors surveillance system PASSI. In: 6. EUSPR International Conference and Members' Meeting. Changing Behaviour without Talking: Automatic Processes and the Regulation of Behaviour. Booklet; October 22-24, 2015; Ljubljana. 2015. p.33.
- Ferri F, Brera C, De Santis B, Collini G, Crespi E, Giorgi Rossi P, Luberto F, Gargano A, Gattei D, Magnani I, Mancuso P, Mozzanica S. Livelli di aflatoxine sieriche e urinarie in soggetti che assumono cibi potenzialmente contaminati. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Barea Toscan MC, ed. V Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare. Istituto Superiore di Sanità Roma, 28-30 settembre 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C4). p.57-58.
- Ferri F, Brera C, De Santis B, Collini G, Crespi E, Giorgi Rossi P, Luberto F, Gargano A, Gattei D, Magnani I, Mancuso P, Mozzanica S. Livelli sierici e urinari di aflatoxine in lavoratori professionalmente esposti e in un gruppo di controllo. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Barea Toscan MC, ed. V Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare. Istituto Superiore di Sanità Roma, 28-30 settembre 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C4). p.59-60.
- Fillo S, Giordani F, Anselmo AP, Palozzi A, Fortunato A, Azarua Tehran D, Ciannamarcuconi A, Spagnolo F, Pittiglio V, De Santis R, Anniballi F, Auricchio B, Lista F. Characterization of new Botulinum neurotoxin subtypes isolated from Italian strains. In: 1. International Scientific Conference CBRN Research & Innovation. Abstract book; March 16-18, 2015; Antibes. 2015.
- Fiori M, Sorrentino F, Civitareale C, Ciardullo S, Pastorelli AA, Semeraro A, Stacchini P. Confirmatory method for the simultaneous determination of veterinary tranquilizers, sedatives and B-blocker agents in kidney by UPLC-MS/MS: validation according to the Commission Decision 2002/657/EC. In: Convegno Massa 2015. Atti; 10-12 giugno 2015; Alghero. 2015. p.85.
- Fontana L, Leso V, Marinaccio A, Cenacchi G, Papa V, Leopold K, Schindl R, Bocca B, Alimonti A, Iavicoli I. The effects of palladium nanoparticles on the renal function of female Wistar rats. In: Schulte PA, Iavicoli I, ed. Symposium on the Health Protection of the Nanomaterial Workers. Book of abstracts; February 25-26, 2015; Rome. 2015. p.34.
- Gagliardi L, Rusconi F, Farchi S, Brescianini S, Culasso M, Di Lallo D, Fanti E, Pizzi C, Porta D, Rapisardi G, Richiardi L, Ronfani L, Stazi MA, Forastiere F. Allattamento al seno nei primi mesi di vita e suoi determinanti i dati della coorte nati Piccolipini. In: 39. Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Alimentazione e salute nell'era della globalizzazione. Abstract book; 27-30 ottobre 2015; Milano. 2015. p.36.
- Galli MC. Aspetti regolatori nella medicina rigenerativa. In: Bedini R, Pecci R, Meleo D, Meli P, ed. II Convegno nazionale FORM Forum On Regenerative Methods. Le metodiche rigenerative nel sistema sanitario nazionale: applicazioni attualmente utilizzate. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C1). p.9.
- Galluzzo L, Gandin C, Ghirini S, Martire S, Scafato E. Alcol e anziani: una questione da approfondire e affrontare con urgenza. In: 60. Congresso nazionale della Società italiana di gerontologia e geriatria (SIGG). Atti; 25-28 ottobre 2015; Napoli. 2015. p.846-847.
- Galuppini E, Suffredini E, Bertasi B, Mangeri L, Meletti F, Di Pasquale S, Delibato E, De Medici D, Losio MN. Confronto di metodi alternativi alla ISO 15216-2:2013 per la concentrazione di epatite A da matrici vegetali. In: 16. Congresso nazionale della Società italiana di diagnostica di laboratorio veterinaria (SIDILV). Volume degli atti; 30 settembre - 2 ottobre 2015; Montesilvano. 2015. p.68-69.
- Gesumundo C, Giamberardini S, Milana MR. Applicazione di X Ray Fluorescence (XRF) nella sicurezza dei MOCA. In: AGORA' Incontro nazionale sul food packaging. Abstracts; 21-23 ottobre 2015; Vimercate. 2015.
- Giambi C, Bella A, Rota MC, Filia A, Del Manso M, Nacca G, Declich S. Referenti regionali per la sorveglianza della rosolia congenita. Rosolia congenita: notifiche e ricoveri a confronto, 2010-2014. In: 48. Congresso Nazionale SII. Abstract book; 14-17 ottobre 2015; Milano. 2015. p.63.
- Giambi C. HPV vaccination: achieved goals and open issues. In: 43. National Congress of the Italian Society of Microbiology (SIM). Abstract book; September 27-30, 2015; Napoli. 2015. p.2-3.
- Grande L, Gigliucci F, Askari M, Michelacci V, Franz E, Schlager S, Tozzoli R, Maugliani A, Minelli F, Caprioli A, Morabito S. STEC producing the Stx2f variant: characterisation and comparison of isolates from cases of HUS, uncomplicated diarrhea, and healthy pigeons. In: 9. Triennial International Symposium on Shiga Toxin (Verocytotoxin)-Producing Escherichia Coli (VTEC) Meeting. Oral abstracts & poster abstracts; September 13-16, 2015; Boston. 2015.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Gregori E, Brera C. Micotossine negli integratori alimentari: valutazione del rapporto rischio-beneficio. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Barea Toscan MC, ed. *V Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare*. Istituto Superiore di Sanità Roma, 28-30 settembre 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C4). p.13.
- Gregori E, Passaretti I, Debegnach F, Rizzo M, De Santis B, Moracci G, Brera C. Integratori alimentari e micotossine. Determinazione mediante HPLC-FL e validazione in-house. In: Brera C, De Santis B, Debegnach F, Gregori E, Barea Toscan MC, ed. *V Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare*. Istituto Superiore di Sanità Roma, 28-30 settembre 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C4). p.65.
- Grigioni M, D'Avenio G, Daniele C, Tedesco S. Addressing the risk assessment of medical devices containing nanostructured materials. In: *NanotechItaly 2015. Proceedings*; November 25-27, 2015; Bologna. 2015. p.91.
- Grigioni M, D'Avenio G, Donatiello S, Amodeo A. Computational study of mechanical support to the failing total cavopulmonary connection. In: *3. International Congress on Cardiovascular Technology (CARDIOTECHNIX 2015). Proceedings*; November 16-17, 2015; Lisboa. 2015.
- Grigioni M, Donatiello S, D'Avenio G, Amodeo A. Mechanically assisted total cavopulmonary connection with an axial flow pump studied by computational fluid dynamics. In: Nithiarasu P, Budyn E, ed. *4. International Conference on Computational and Mathematical Biomedical Engineering (CMBE2015). Proceedings*; June 29-July 1, 2015; Cachan. 2015. p.234-237.
- Ianiro G, Delogu R, Fiore L, Ruggeri FM, RotaNet-Italy Study Group. Evolution of human G4P[8] group A rotavirus strains circulating in Italy in 2013. In: *6. European Rotavirus Biology Meeting (ERBM). Programme and abstract book*; May 17-20, 2015; Dijon. 2015. p.38.
- Ianiro G, Delogu R, Fiore L, Ruggeri FM. Detection and characterization of uncommon human G3P[6] rotavirus A strains causing diarrhea in Italian children in 2009. In: *6. European Rotavirus Biology Meeting (ERBM). Programme and abstract book*; May 17-20, 2015; Dijon. 2015. p.61-62.
- Kärki T, Hoxha A, Giambi C, Montano C, Sisto A, Bella A, D'Ancona F. Attributable mortality of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a prospective matched cohort study in Italy, 2012-2013. In: *European Scientific Conference on Applied Infectious Diseases Epidemiology (ESCAIDE 2015). Abstract book*; November 11-13, 2015; Stockholm. 2015. p.72.
- Kissling E, Valenciano M, Buchholz U, Larrauri A, Rizzo C, Oroszi B, Machado A, Giese C, Pitigoi D, Paradowska-Stankiewicz IA, Reuss A, Gherasim AM, Bella A, Horváth JK, Guiomar R, Domegan L, Lupulescu E, Korczynska M, Moren A, I-MOVE multicentre case control team. Influenza vaccine effectiveness (VE) estimates from the I-MOVE multicentre case control study in Europe, 2014-15: low vaccine effectiveness against A(H3N2) and moderate vaccine effectiveness against A(H1N1)pdm09 and B. In: *European Scientific Conference on Applied Infectious Diseases Epidemiology (ESCAIDE 2015). Abstract book*; November 11-13, 2015; Stockholm. 2015. p.29.
- Kulka U, Ainsbury EA, Barrios L, Beinke C, Cucu A, Fattibene P, et al. RENEb - the future. In: *International Conference EPBiodose 2015. Programme and Abstract Book*; October 4-8, 2015; Hanover, New Hampshire (US). 2015.
- Kulka U, Ainsbury EA, Barrios L, Beinke C, Cucu A, Fattibene P, et al. RENEb-Overview. In: *International Conference EPBiodose 2015. Programme and Abstract Book*; October 4-8, 2015; Hanover, New Hampshire (US). 2015.
- Kulka U, Ainsbury EA, Barrios L, Beinke C, Cucu A, Fattibene P, Gil O, Gregoire E, Hadjidekova VV, Jaworska A, Lindholm C, Lumniczky K, Mörtl S, Montoro A, Moreno M, Oestreicher U, Palitti F, Pantelias G, Rothkamm K, Sabatier L, Sommer S, Terzoudi G, Testa A, Trompier F, Vaz P, Voisin P, Vral A, Woda C, Wojcik A. RENEb - biological dosimetry for large scale radiological incidents. In: *Global Conference on Radiation Topics (ConRad). Abstracts*; May 4-7, 2015; Munich. 2015. p.38.
- Kulka U, Ainsbury EA, Barrios L, Beinke C, Cucu A, Fattibene P, Gil O, Gregoire E, Hadjidekova VV, Jaworska A, Lindholm C, Lumniczky K, Mörtl S, Montoro A, Moreno M, Oestreicher U, Palitti F, Pantelias G, Rothkamm K, Terzoudi G, Trompier F, Sabatier L, Sommer S, Testa A, Vaz P, Voisin P, Vral A, Woda C, Wojcik A. RENEb - biological dose estimation following a large scale radiological incident. In: *International Conference on Individual Monitoring of Ionising Radiation (IM 2015). Abstract Book*; April 20-24, 2015; Bruges. Bruges; 2015. p.226.
- Lapenta C, Donati S, Spadaro F, Castaldo P, Belardelli F, Cox MC, Santini SM. IFN-DC caricate con cellule tumorali apoptotiche inducono l'attivazione dei linfociti NK e un'efficiente risposta anti-tumorale in colture di PBL da pazienti affetti da linfoma follicolare. In: *Le nuove frontiere dell'immunoterapia dei tumori: realtà e prospettive. Abstract book*; 16 ottobre 2015; Roma. 2015.
- Lista F, Giordani F, Fillo S, Anselmo AP, Anniballi F, Fortunato A, Palozzi A, Gentile B, Azarnia Tehran D, Ciammaruconi A, Spagnolo F, Pittiglio V, Auricchio B, Pajer P, Dresler J, Pisa L, Klimentová J, De Medici D. A SNP panel for characterization of *Clostridium botulinum* group I genomes. In: *52. Interagency Botulism Research Coordinating Committee (IBRCC). Abstracts*; October 25-28, 2015; Frederick. 2015.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Lorenzetti S. Arsenico: un interferente endocrino? In: Aureli F, D'Amato M, Raggi A, Barea Toscan MC, Cubadda F, ed. *Arsenico nelle catene alimentari*. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 4-5 giugno 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C3). p.15.
- niaggio A, Arena C, Denaro M, Feliciani R, Gesunundo C, Giamberardini S, Mannoni V, Padula G, Panico O, Milana MR. Incertezza e qualità nei risultati dei test di cessione da MOCA. In: *AGORA' Incontro nazionale sul food packaging*. Abstracts; 21-23 ottobre 2015; Vimercate. 2015.
- Malaguti Aliberti L, Inocciati E. Adempimenti normativi recenti relativi all'utilizzo di sostanze e miscele pericolose nel comparto sanitario. In: *Convegno REACH sanità 2015. L'applicazione dei regolamenti europei delle sostanze chimiche in ambito sanitario*. Atti.; 15 ottobre 2015; Bologna. 2015.
- Mancini L, Marcheggiani S, Puccinelli C, Scenati R, Caciolli S, Carere M, Lacchetti I, Gucci PMB, Cicero MR, Miniero R, Beccaloni E. Un approccio interdisciplinare per la valutazione del rischio ecologico in un sito nazionale di bonifica: la laguna di Orbetello. In: Mugnai C, ed. *Giornate di studio - 6. edizione. Emergenza ambiente: l'ecotossicologia come strumento di gestione la ricerca, il controllo da parte delle agenzie, il mondo dei privati*. Atti; 11-13 novembre 2014; Livorno. Roma: Istituto superiore per la protezione e la ricerca ambientale; 2015. p.170-177.
- Manno V, Minelli G, Conti S, Ascoli V. Studio sul linfoma di Hodgkin basato su dati sanitari correnti: le schede di ricovero ospedaliero. In: *Riunione scientifica annuale dell'Associazione italiana registri tumori*. Atti; 13-15 aprile 2015; Catania. 2015. p.13.
- Mantovani A. Arsenico e filiere zootecniche. In: Aureli F, D'Amato M, Raggi A, Barea Toscan MC, Cubadda F, ed. *Arsenico nelle catene alimentari*. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 4-5 giugno 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C3). p.5.
- Maraschini A, Ventura M, Kirchmayer U, Buoncristiano M, Davoli M, Donati S. Consumo di farmaci in gravidanza e appropriatezza prescrittiva nella regione Lazio. In: Da Cas R, Menniti Ippolito F, Ruggieri P, ed. *XXIV Seminario nazionale La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia*. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 14-15 dicembre 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C7). p.90.
- Marcello I, Costamagna FM. Cosa cambia nella stesura della nuova scheda di dati di sicurezza. In: *Convegno REACH sanità 2015. L'applicazione dei regolamenti europei delle sostanze chimiche in ambito sanitario*. Atti; 15 ottobre 2015; Bologna. 2015.
- Marcoaldi R. Regolamentazione di dispositivi medici. In: *34. Scuola annuale - Gruppo Nazionale di Biotecnologia - Università degli Studi di Padova - Approcci ingegneristici per lo sviluppo di metodiche alternative alla sperimentazione in vivo*. Abstract book; 22 settembre 2015; Bressanone. 2015. p.113-123.
- Marsili D, Comba P, ed. *International workshop Perspectives in Global Environmental Health/Perspectivas en Salud Ambiental Global*. Bilingual edition. Istituto Superiore di Sanità. Rome. October 21, 2015. Abstract book/Resúmenes. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C5).
- Marsili D, Comba P. Foreword. In: Marsili D, Comba P, ed. *International workshop Perspectives in Global Environmental Health/Perspectivas en Salud Ambiental Global*. Bilingual edition. Istituto Superiore di Sanità. Rome. October 21, 2015. Abstract book/Resúmenes. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C5). p.3.
- Marsili D, Comba P. Premisa. In: Marsili D, Comba P, ed. *International workshop Perspectives in Global Environmental Health/Perspectivas en Salud Ambiental Global*. Bilingual edition. Istituto Superiore di Sanità. Rome. October 21, 2015. Abstract book/Resúmenes. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C5). p.27.
- Marsili D. Global environmental health. In: Marsili D, Comba P, ed. *International workshop Perspectives in Global Environmental Health/Perspectivas en Salud Ambiental Global*. Bilingual edition. Istituto Superiore di Sanità. Rome. October 21, 2015. Abstract book/Resúmenes. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C5). p.24.
- Marsili D. Salud ambiental global. In: Marsili D, Comba P, ed. *International workshop Perspectives in Global Environmental Health/Perspectivas en Salud Ambiental Global*. Bilingual edition. Istituto Superiore di Sanità. Rome. October 21, 2015. Abstract book/Resúmenes. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C5). p.48-49.
- Martinelli D, D'Ancona F, Gallo T, Fortunato F, Veece MM, Giambi C, Lacorte E, Mariuz M, Bianchi S, Iannazzo S, Pompa MG, Tozzi AE, Prato R. Indicazioni e schedule vaccinali per i soggetti a rischio per patologia: revisione sistematica per lo sviluppo di strumenti operativi. In: *48. Congresso Nazionale SII*. Abstract book; 14-17 ottobre 2015; Milano. 2015. p.116.
- Masocco M, Possenti V, Quarchioni E, Contoli B, Penna L, Ferrante G, Minardi V, Perra A, Salmasso S. La co-morbilità nella popolazione adulta italiana. In: *39. Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Alimentazione e salute nell'era della globalizzazione*. Abstract book; 27-30 ottobre 2015; Milano. 2015.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Meli P. I metodi rigenerativi: tra la legge e l'etica. In: Bedini R, Pecci R, Meleo D, Meli P, ed. *II Convegno nazionale FORM Forum On Regenerative Methods. Le metodiche rigenerative nel sistema sanitario nazionale: applicazioni attualmente utilizzate*. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C1). p.24.
- Michelacci V, Orsini M, Knijn A, Delannoy S, Fach P, Caprioli A, Morabito S. Allelic profiling of the accessory genome could provide a tool to investigate the evolution of VTEC. In: *9. Triennial International Symposium on Shiga Toxin (Verocytotoxin)-Producing Escherichia Coli (VTEC) Meeting*. Oral abstracts & poster abstracts; September 13-16, 2015; Boston. 2015.
- Miglietta A, Russo G, Pezzotti P, Mabvouna BR, Mayaka GB, Sanou SM, Stefanelli P, Vullo F, Rezza G. Vaccine coverage and determinants of incomplete vaccination in children aged 12-23 months in Dschang, west Cameroon: a cross-sectional survey during a polio outbreak. In: Acchioni C, Massimi A, Gambetta B, Greco E, Luzzi E, Ricci P, Schietroma I, Sinopoli CF, Zuccalà P, Mazzaccara A, ed. *VI seminario di studio Salute globale e scenari attuali: nuovi contributi di ricerca*. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16 aprile 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C2). p.60.
- Mondi L, Longhi C, Goldoni P, Comanducci A, Lepanto MS, Aleandri M, Conte MP, Angiolella L, Ammendolia MG, Scazzocchio F. Coriander (*Coriandrum sativum* L.) essential oil: effect on uropathogenic *Escherichia coli*. In: *43. National Congress of the Italian Society of Microbiology (SIM)*. Abstract book; September 27-30, 2015; Napoli. 2015. p.128.
- Moro PA, Milani F, Davanzo F, Palmi I, Rotolo MC, Solimini R, Menniti Ippolito F, Da Cas R. Integratori per sportivi: le segnalazioni attraverso la collaborazione tra i centri antiveleni e il sistema nazionale di allerta doping dell'Istituto Superiore di Sanità. In: Da Cas R, Menniti Ippolito F, Ruggeri P, ed. *XXIV Seminario nazionale La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia*. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 14-15 dicembre 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C7). p.102-103.
- Moser V, Da Cas R, König A, Traversa G. Valutazione dell'uso dei farmaci nella provincia autonoma di Bolzano - anno 2014. In: Da Cas R, Menniti Ippolito F, Ruggeri P, ed. *XXIV Seminario nazionale La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia*. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 14-15 dicembre 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C7). p.104-105.
- Musmeci L, Lacchetti I, Tommasi F, Gucci PMB, Beccaloni E, Carere M, Marcheggiani S, Puccinelli C, Cacioli S, Mancini L. Aspetti ecotossicologici nella caratterizzazione dei rifiuti: tra norma e ricerca nell'ambito della prevenzione. In: Mugnai C, ed. *Giornate di studio - 6. edizione. Emergenza ambiente: l'ecotossicologia come strumento di gestione la ricerca, il controllo da parte delle agenzie, il mondo dei privati*. Atti; 11-13 novembre 2014; Livorno. Roma: Istituto superiore per la protezione e la ricerca ambientale; 2015. p.90-96.
- Napoli R, Armiento G, D'Amato M, Fabietti G, Garlato A, Ghergo S, Guermandi M, Marchi N, Preziosi E, Proposito M, Ragazzi F, Cubadda F. Presenza dell'arsenico nei suoli agricoli e nelle acque sotterranee in Italia: importanza dei determinanti geogenici e antropici per la gestione del rischio per la salute umana. In: Aureli F, D'Amato M, Raggi A, Barea Toscan MC, Cubadda F, ed. *Arsenico nelle catene alimentari*. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 4-5 giugno 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C3). p.21-22.
- Nardone P, Buonerchristiano M, Lauria L, Spinelli A, Galeone D, OKkio alla SALUTE Group. Recent trend of fruit and vegetable consumption among Italian children: the surveillance system OKkio alla SALUTE. In: *7. EGEA Conference. Healthy Diet, Healthy Environment within a Fruitful Economy: the Role of Fruit and Vegetables*. Abstracts; June 3-5, 2015; Milan. 2015. p.105.
- Nardone P, Buonerchristiano M, Pizzi E, Lauria L, Galeone D, Spinelli A, Gruppo OKkio alla SALUTE 2014. Le abitudini alimentari dei bambini di 8-9 anni in Italia e il contesto familiare: i dati del sistema di sorveglianza nazionale OKkio alla SALUTE 2014. In: *39. Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Alimentazione e salute nell'era della globalizzazione*. Abstracts; 27-30 ottobre 2015; Milano. 2015.
- Nicolini O, Argenti L, Falsaperla R, Nataletti P, Polichetti AV, Zanichelli P. I fattori di rischio fisici nei luoghi di lavoro. In: Nicolini O, Goldoni S, Nataletti P, Peretti A, ed. *Convegno nazionale dBA. Trent'anni di prevenzione e protezione dagli agenti Fisici*. Atti; 27 maggio 2015; Modena. 2015. p.507-529.
- Olivieri A. Il Registro nazionale degli ipotiroidei congeniti: attualità e novità. In: *20. Convegno nazionale della Società italiana di endocrinologia e diabetologia (SIEDP)*. Abstracts; 25-27 novembre 2015; Roma. 2015.
- Padula G, Mannoni V, Panico O, maggio A, Milana MR. Non-diffusional migration of formaldehyde from melamine tableware. In: *AGORA' Incontro nazionale sul food packaging*. Abstracts; 21-23 ottobre 2015; Vercate. 2015.
- Palma A, Grande S, Bouffler S, Coeck M, Della Monaca S, Fattibene P, Impens N, Meskens G, Pecchia I, Perko T, Rosi A, Rollinger F, Salomaa S, Sirkka L, Tabocchini MA, Grigioni M. Sviluppo di una eSurvey nell'ambito del progetto OPERRA sulle priorità per la ricerca nel campo della radioprotezione. In: *36. Congresso nazionale dell'Associazione italiana di radioprotezione (AIRP)*. Atti; 28-30 ottobre 2015; Matera. 2015.
- Palma A, Grande S, Bouffler S, Coeck M, Della Monaca S, Fattibene P, Impens N, Meskens G, Pecchia I, Perko T, Rosi A, Rollinger F, Salomaa S, Sirkka L, Tabocchini MA, Turcanu C, Grigioni M. Sviluppo di una eSurvey nell'ambito del

Rapporti ISTISAN 16/17

- progetto OPERRA sulle priorità per la ricerca nel campo della radioprotezione. In: *36. Congresso nazionale dell'Associazione italiana di radioprotezione (AIRP)*. Atti; 28-30 ottobre 2015; Matera. 2015. p.77-86.
- Panico O, Padula G, Mannoni V, maggio A, Milana MR. Migrazione di formaldeide da stoviglie di melamina: metodi a confronto. In: *AGORA' Incontro nazionale sul food packaging*. Abstracts, 21-23 ottobre 2015; Vimercate. 2015.
- Paredes R. La prevención de la silicosis y las enfermedades relacionadas con el asbesto en Bolivia: el papel de la cooperación internacional. In: Marsili D, Comba P, ed. *International workshop Perspectives in Global Environmental Health/Perspectivas en Salud Ambiental Global*. Bilingual edition. Istituto Superiore di Sanità. Rome. October 21, 2015. Abstract book/Resúmenes. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C5). p.40.
- Paredes R. Prevention of silicosis and asbestos-related diseases in Bolivia: the role of international cooperation. In: Marsili D, Comba P, ed. *International workshop Perspectives in Global Environmental Health/Perspectivas en Salud Ambiental Global*. Bilingual edition. Istituto Superiore di Sanità. Rome. October 21, 2015. Abstract book/Resúmenes. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C5). p.16.
- Parodi B, Bravo E, Daidone MG, Milanesi L, Paradiso A, Sangiorgi L, Stanta G, Lavitrano M. The Italian node of BBMRI-ERIC. In: *HandsOn: Biobanks The EXPOnential Relevance of Biobanking. Clinical Biobanks for Personalized Medicine*. Abstracts; July 29-3, 2015; Milano. 2015. p.55.
- Pecci R. Metodiche di osservazione tridimensionale per la ricrescita tissutale. In: Bedini R, Pecci R, Meleo D, Meli P, ed. *II Convegno nazionale FORM Forum On Regenerative Methods. Le metodiche rigenerative nel sistema sanitario nazionale: applicazioni attualmente utilizzate*. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C1). p.6.
- Pescatori L, Costi R, Fiore L, Rhoden E, Oberste MS, Di Santo R. Novel potent antiviral derivatives against poliovirus. In: *28. International Conference on Antiviral Research (ICAR)*. Abstracts; May 11-15, 2015; Roma. Roma; 2015. p.82.
- Petrini C. Introduzione. In: *6. Congresso internazionale Uguaglianze difficili e mondi della disabilità*. Atti; 19-21 ottobre 2015; Milano. 2015.
- Pizzi C, Vecchi Brumatti L, Culasso M, D'Ippolito C, Farchi S, Forastiere F, Gagliardi L, Montelatici V, Ranieli A, Ronfani L, Rusconi F, Toaccaceli V, Richiardi L, Gruppo PICCOLIPIU'. Le condizioni socio-economiche dei partecipanti alla coorte di nuovi nati Piccolipiù: eterogeneità e potenzialità di ricerca. In: *39. Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Alimentazione e salute nell'era della globalizzazione*. Abstrac book; 27-30 ottobre 2015; Milano. 2015. p.78.
- Pizzi E, Lauria L, Buoncristiano M, Nardone P, Spinelli A, Battilomo S, Gruppo Sorveglianza Bambini 0-2 anni. L'allattamento al seno nei primi due anni di vita del bambino rilevato in occasione delle sedute vaccinali. In: *39. Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Alimentazione e salute nell'era della globalizzazione*. Abstracts; 27-30 ottobre 2015; Milano. 2015.
- Polichetti AV, Moccaldi R. Tumore alla parotide in un forte utilizzatore di telefoni mobili: mancato riconoscimento del nesso di causa da parte del giudice del Lavoro. In: *36. Congresso nazionale dell'Associazione italiana di radioprotezione (AIRP)*. Atti; 28-30 ottobre 2015; Matera. 2015.
- Porta D, Culasso M, Chiesi L, Gagliardi L, Medda E, Nisticò L, Richiardi L, Ranieli A, Ronfani L, Rusconi F, Todros T, Vecchi Brumatti L, Forastiere F, Gruppo PICCOLIPIU'. Caratteristiche neonatali e materne associate all'introduzione precoce di cibi solidi nella coorte Piccolipiù. In: *39. Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Alimentazione e salute nell'era della globalizzazione*. Abstrac book; 27-30 ottobre 2015; Milano. 2015. p.124.
- Pugliese P, Fabi A, Bonucci A, Capocchin S, Berry A, Raggi C, Vomero M, Ortona E, Cognetti F, Cirulli F. Neuroendocrine-immune response and mood changes in early breast cancer patients following surgery and adjuvant chemotherapy. In: *Annals of oncology*; 23-25 ottobre 2015; Roma. Oxford University Press; 2015. p.vi19.
- Puglisi R, Bellenghi M, Pedini F, De Feo A, Sangaletti S, Errico MC, Tripodo C, Colombo MP, Mattia G, Carè A. Concomitant intracellular retention of SPARC and CATHEPSIN B by SCD5-induced oleic acid production reduces melanoma malignancy. In: *57. Annual Meeting of the Italian Cancer Society. EACR-AACR-SIC Special Conference. Anticancer Drug Action and Drug Resistance: from Cancer Biology to the Clinic. Proceedings book*; June 20-23, 2015; Florence. 2015. p.101.
- Quarchioni E, Ferrante G, D'Argenio P, Minardi V, Possenti V, Contoli B, Penna L, Masocco M, Salmasso S, Gruppo tecnico PASSI. L'uso della sigaretta elettronica in Italia. In: *39. Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Alimentazione e salute nell'era della globalizzazione*. Abstrac book; 27-30 ottobre 2015; Milano. 2015.
- Quarchioni E, Ferrante G, D'Argenio P, Minardi V, Possenti V, Contoli B, Penna L, Masocco M, Salmasso S, Gruppo tecnico PASSI. L'uso della sigaretta elettronica in Italia. Passi 2014. In: *39. Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Alimentazione e salute nell'era della globalizzazione*. Abstrac book; 27-30 ottobre 2015; Milano. 2015.
- Quarchioni E, Minardi V, Ferrante G, Possenti V, Contoli B, Masocco M, Salmasso S, Gruppo tecnico PASSI. Lo screening organizzato per ridurre le disuguaglianze di accesso alla prevenzione: il caso dello screening della cervice uterina.

Rapporti ISTISAN 16/17

- PASSI 2008-14.. In: 39. *Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Alimentazione e salute nell'era della globalizzazione*. Abstract book; 27-30 ottobre 2015; Milano. 2015.
- Quarchioni E, Possenti V, Ferrante G, Masocco M, Minardi V, Salmaso S, Gruppo tecnico PASSI. L'allattamento al seno: caratteristiche socio-demografiche e profili di rischio delle donne che allattano. Passi 2014. In: 39. *Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Alimentazione e salute nell'era della globalizzazione*. Abstract book; 27-30 ottobre 2015; Milano. 2015.
- Rainaldi G, D'Archivio M, Del Cornò M, Conti L, Giammarioli S, Vari R, Scazzocchio B, Masella R, Gessani S. Three-dimensional (3D) spheroids: an advanced multicellular model system to study the relationship between diet, inflammation and colon cancer. In: *International Workshop on Biochemistry, Physiology and Pharmacology of Oxidative Stress*. Abstracts; July 2-4, 2015; Rome. 2015.
- Rajevic M, Da Cas R, Rossi M, Trotta F, Traversa G. Aderenza al trattamento inalatorio con tiotropio. In: Da Cas R, Menniti Ippolito F, Ruggeri P, ed. *XXIV Seminario nazionale La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia*. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 14-15 dicembre 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C7). p.114-115.
- Riccardo F, Piatti A, Del Manso M, Caporali MG, Napoli C, Bastiampillai AJ, Gabrielli E, Gramegna M, Declich S. EXPO Milan 2015: a risk assessment of infectious diseases to guide the implementation of event based surveillance. In: *European Scientific Conference on Applied Infectious Diseases Epidemiology (ESCAIDE 2015)*. Abstract book; November 11-13, 2015; Stockholm. 2015. p.136.
- Ricci M, Zanni E, Comanducci A, Goldoni P, Marazzato M, Conte AL, Conte MP, Ammendolia MG, Uccelletti D, Longhi C. Virulence of uropathogenic *Escherichia coli* strains in the host model *Caenorhabditis elegans*. In: 43. *National Congress of the Italian Society of Microbiology (SIM)*. Abstract book; September 27-30, 2015; Napoli. 2015. p.128-129.
- Risoluti R, Gullifa G, Materazzi S, Sorrentino F, Caprari P. Early detection of β thalassemia: coupled TGA/chemometrics as a powerful predicting tool. In: 12. *Mediterranean Conference on Calorimetry and Thermal Analysis (Medicta 2015)*. *Proceedings*; June 17-19, 2015; Girona. 2015. p.108.
- Romani M, Miniotti EF, Tenni D, Martin M, Beone GM, Cattani I, Cubadda F, Sacchi GA. Arsenic in rice: surveys and mitigation strategies in Italy. In: 10. *AISTEC Conference Grains for Feeding the World. Book of abstracts*; July 1-3, 2015; Milan. Roma: AISTEC -Italian Association for Cereal Science and Technology; 2015. p.47.
- Romani M, Miniotti EF, Tenni D, Martin M, Beone GM, Cattani I, Cubadda F, Sacchi GA. La risicoltura italiana affronta il problema arsenico: situazione e prospettive. In: Aureli F, D'Amato M, Raggi A, Barea Toscan MC, Cubadda F, ed. *Arsenico nelle catene alimentari*. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 4-5 giugno 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C3). p.23-24.
- Roy L, Grégoire E, Ainsbury EA, Bassinet C, Barrios L, Beinke C, et al, Fattibene P. WP3 education, training and quality of the dosimetry network. In: *International Conference EPR BioDose 2015*. Programme and Abstract Book; October 4-8, 2015; Hanover. 2015.
- Rubini S, Losio MN, Berardelli C, Pavoni E, Galuppini E, Suffredini E, Melloni R, Bolognesi E, Barbieri S, Arcangeli G. *Vibrio vulnificus* nei molluschi bivalvi: aspetti sanitari e normativi. In: 4. *Convegno nazionale SIRAM*. Atti; 6-7 novembre 2015; Chioggia. 2015.
- Scalfaro C, Iacobino A, Nardis C, Franciosa G. Use of new *in vivo* model (*Galleria mellonella*) to evaluate the effects of two probiotics strains against intestinal pathogens. In: 8. *Probiotics, Prebiotics & New Foods for Microbiota and Human Health*. Abstracts; September 13-15, 2015; Rome. 2015. p.116.
- Scavia G, Ardissino G, Gianviti A, Giordano M, Montini G, Pecoraro C, Peruzzi L, Vidal E, Minelli F, Escher M, Maugliani A, Tozzoli R, Morabito S, Caprioli A. From O157 to O26: surveillance of Hemolytic Uremic Syndrome (HUS) in Italy as a window on the evolving epidemiology of STEC infections. In: 9. *International Symposium on Shiga Toxin (Verocytotoxin)-Producing Escherichia Coli Infections (VTEC 2015)*. Oral abstracts & poster abstracts; September 13-16, 2015; Boston. 2015.
- Scavia G, Germinario C, Chironna M, Gallone MS, Giordano M, Mongelli O, Pinto PF, Minelli F, Maugliani A, Tozzoli R, Michelacci V, Morabito S, Caprioli A. Outbreak of Hemolytic Uremic Syndrome (HUS) associated with Shiga toxin (Stx) 2a-producing *Escherichia coli* (STEC) O26 in southern Italy. In: 9. *International Symposium on Shiga Toxin (Verocytotoxin)-Producing Escherichia Coli Infections (VTEC 2015)*. Oral abstracts & poster abstracts; September 13-16, 2015; Boston. 2015.
- Semeraro A, Cortese A, Fiori M, Civitareale C, Ciardullo S, Pastorelli AA, Stacchini P. Confirmatory method for the simultaneous determination of anthelmintic drugs in milk by UPLC-MS/MS. In: *Convegno Massa 2015*. Atti; 10-12 giugno 2015; Alghero. 2015. p.86.
- Shishkina EA, Volchkova AY, Timofeev YS, Fattibene P, Wieser A, Ivanov DV, Krivoschapov VA, Zalyapin VI, Della Monaca S, De Coste V, Degteva MO, Anspaugh LR. Dose reconstruction in tooth enamel of Techa riverside residents.

Rapporti ISTISAN 16/17

- In: *International Conference EPRBioDose 2015*. Programme and Abstract Book; October 4-8, 2015; Hanover, New Hampshire (US), 2015.
- Sinibaldi R, Contí A, Pecci R, Traini T. La maturazione 3D delle trabecole a seguito del rialzo del seno mascellare: raggi X, NMR e un po' di software. In: Budini R, Pecci R, Meleu D, Meli P, ed. *II Convegno nazionale FORM Forum On Regenerative Methods. Le metodiche rigenerative nel sistema sanitario nazionale: applicazioni attualmente utilizzate*. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C1). p.8.
- Sorbo A, Cubadda F, Aureli F, D'Amato M, Raggi A, Spidalieri S, Turco AC, Ciaralli L. Determinazione di arsenico inorganico in campioni di mitili freschi tramite HPLC-ICP-MS: confronto tra diverse procedure analitiche. In: Aureli F, D'Amato M, Raggi A, Barea Toscan MC, Cubadda F, ed. *Arsenico nelle catene alimentari*. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 4-5 giugno 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C3). p.46.
- Sorbo A, Turco AC, Ciprotti M, Colabucci A, Di Gregorio M, Ciaralli L. Organization of a proficiency testing on the determination of cadmium and lead in honey: from the preparation of the material to the evaluation of participants performance. In: *5. International Proficiency Testing Conference, Proceedings*, September 16-18, 2015; Timisoara, 2015. p.111-118.
- Spila Alegiani S, Da Cas R, Rajevic M, Trotta F, Venegoni M, Traversa G. Studio osservazionale comparativo del profilo di sicurezza delle formulazioni di tiotropio. In: Da Cas R, Menniti Ippolito F, Ruggeri P, ed. *XXIV Seminario nazionale La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia*. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 14-15 dicembre 2015. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (ISTISAN Congressi 15/C7). p.128-129.
- Suffredini E, Ciccaglione AR, Rizzo C, La Rosa G, Capuano F, Proroga YTR, Alfousi V, Bruni R, Tosti ME, Cozzi L, Equestre M, Taffon S, Dimaro O, Losardo M, Medici D. Multidisciplinary approach in the investigation of a Hepatitis A outbreak and in the management of HAV contaminated shellfish production areas - Campania Region, Italy, 2015. In: *13. National Congress of the Italian Society for Virology (SIV)*. Abstracts; September 14-16, 2015; Orvieto, 2015.
- Suffredini E, Proroga YTR, Cozzi L, Dimaro O, Di Pasquale S, Losardo M, Capuano F, De Medici D. Presenza e andamento temporale della contaminazione da Epatite A in aree di produzione di molluschi. In: *4. Convegno nazionale SIRAM*. Atti; 6-7 novembre 2015; Chioggia, 2015.
- Tagliaferri I, Bestetti G, Suagher V, Righini L, Bonadonna L, Semproni M, Brianescio R, Loti D, Sagner A, Franzetti A. Clostridium perfringens as a "worst case" faecal indicator in soils and sediments. In: *31. Meeting of the Italian Society of General Microbiology and Microbial Biotechnology (SIMGBM)*. Abstracts; September 23-26, 2015; Ravenna, 2015. p.54.
- Tammaro V, Lacorte E, Vanacore N. Systematic review of epidemiological studies on the frequency to dyslexia in different orthographic systems. In: *European CPLQL Congress. Open the Doors to Communication*. Abstracts; May 8-9, 2015; Firenze, 2015. p.132-133.
- Tomauolo M, Falsaperla R, Polichetti AV. Radio ricetrasmittenti portatili: aspetti protezionistici connessi ai campi elettromagnetici. In: *36. Congresso nazionale dell'Associazione italiana di radioprotezione (AIRP)*. Atti; 28-30 ottobre 2015; Matera, 2015.
- Toni F. Facing the crisis: risk of a collapse or new opportunities? The Italian National Health Institute (ISS) Library case study. In: *7. Qualitative and Quantitative Methods in Libraries International Conference (QQML 2015)*. Proceedings; May 26-29, 2015; Paris, 2015.
- Torre M, Luzzi I, Del Manso M, Carrani E. Shoulder arthroplasty in Italy: epidemiological analysis. In: *4. International Congress of Arthroplasty Registries (ISAR 2015)*. Abstracts; May 23-25, 2015; Gothenburg, 2015.
- Tozzoli R, Ardissino G, Torresani E, Michelacci V, Scavia G, Minelli F, Maugliani A, Caprioli A, Morabito S. Characterization of an enteroaggregative-Shiga toxin producing Escherichia coli O127:H4 strain from an outbreak in a primary school in Northern Italy. In: *9. Triennial International Symposium on Shiga Toxin (Verocytotoxin)-Producing Escherichia Coli (VTEC) Meeting*. Oral abstracts & poster abstracts; September 13-16, 2015; Boston, 2015.
- Tozzoli R, Brambilla G, Gigliucci F, Caprioli A, Morabito S. Detection of STEC and other pathogenic E. coli virulence genes in top soil improvers in Italy. In: *9. Triennial International Symposium on Shiga Toxin (Verocytotoxin)-Producing Escherichia Coli (VTEC) Meeting*. Oral abstracts & poster abstracts; September 13-16, 2015; Boston, 2015.
- Trompier F, Bassinet C, Baumann M, Bortolin E, Burdidge C, De Angelis C, Eakins JS, Della Monaca S, Fattibene P, Quattrini MC, Smith R, Tanner R, Wieser A, Woda C. Overview of physical dosimetry methods for triage application integrated in the new European network RENE. In: *International Conference EPR BioDose 2015*. Programme and Abstract Book; October 4-8, 2015; Hanover, 2015.
- Trompier F, Romanyukha AA, Swarts S, Fattibene P, Della Monaca S, Tipikin D, Swartz HM. Q-band EPR investigation of UV irradiated human fingernails. In: *International Conference EPRBioDose 2015*. Programme and Abstract Book; October 4-8, 2015; Hanover, New Hampshire (US), 2015.
- Trompier F, Roy L, Gregoire E, Barnard S, Brzozowska B, Perez-Calatayud J, et al. Fattibene P, Quattrini MC. Investigation of the influence of calibration practices on cytogenetic laboratory performance for dose estimation within RENE. In:

Rapporti ISTISAN 16/17

- International Conference EPRBioDose 2015*. Programme and Abstract Book; October 4-8, 2015; Hanover, New Hampshire (US). 2015.
- Vaianella L, Marianetti M, Masone Iacobucci G, Giuliani A, Gera C, Pietrella A. Role of gender on neuropsychological profile of Mild Cognitive Impairment. In: *46. Congresso della Società italiana di neurologia*. Abstracts; 10-13 ottobre 2015; Genova. 2015.
- Wieser A, Fattibene P, Trompier F, De Angelis C, Quattrini MC, Brai M, Della Monaca S, Ciesielski B, Della Monaca S, Garcia T, Gustafsson H, Hole EO, Juniewicz M, Krefft K, Longo A, Leveque P, Lund E, Marrale M, Michalec B, Mierzwinska G, Rao JL, Romanyukha AA, Tuner H. Analysis of the EPR spectrum of gamma exposed gorilla glass. In: *International Conference EPR BioDose 2015*. Programme and Abstract Book; October 4-8, 2015; Hanover. 2015.
- Woda C, Discher M, Rojas Palma C, Kulka U, Oestreicher U, Della Monaca S, Bortolin E, Fattibene P, Quattrini MC, Bassinet C, Gregoire E, Roy L, Bulanek B, Eckendahl D, Burbidge CI, Monteiro Gil O, Van Hoey O, Koroukka E, Smith RW, Eakins JS, Moquet J, Geber-Bergstrand T, Mrozik A, Sholom S, McKeever SWS, Vral A, Veronese I, Galli A, Panzeri L, Martini M, Lettner H, Steinhäusler F. Retrospective dosimetry using OSL of electronic components and biological dosimetry in a realistic accident scenario: results of an inter-comparison. In: *International Conference on Individual Monitoring of Ionising Radiation (IM 2015)*. Abstract Book; April 20-24, 2015; Bruges. Bruges; 2015. p.225.
- Zoratto F, Romano E, Pascale E, Maccarrone M, Adriani W, D'Addario C, Laviola G. Experience of stakes in a rat gambling task induces selective gene down-regulation in serotonin and dopamine systems: a possible role for epigenetic mechanism in gambling proneness. In: *European Brain and Behaviour Society (EBBS) & European Behavioural Pharmacology Society (EBPS) Joint Meeting*. Abstracts; September 12-15, 2015; Verona. 2015.

PAGINA BIANCA

*Serie Rapporti ISTISAN
numero di giugno 2016, 4° Suppl.*

*Stampato in proprio
Settore Attività Editoriali – Istituto Superiore di Sanità
Roma, 2016*



170290019020