

# SENATO DELLA REPUBBLICA

XV LEGISLATURA

Doc. **XXIX**

n. **2**

## RELAZIONE

**SUL PROGRAMMA DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI  
SANITÀ E SUI RISULTATI DELL'ATTIVITÀ SVOLTA**

**(Anno 2006)**

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

*Presentata dal Ministro della salute*

**(TURCO)**

---

**Comunicata alla Presidenza il 28 febbraio 2008**

---

PAGINA BIANCA

## INDICE

<b>Lista degli acronimi</b> .....	IX
<b>Prefazione</b> .....	XI
<b>Parte 1</b>	
<b>QUADRO DI RIFERIMENTO</b> .....	1
<b>Evoluzione organizzativa dell'Istituto</b> .....	3
Profilo storico.....	3
Struttura organizzativa.....	4
Trasformazioni legislative a livello nazionale ed europeo.....	5
L'Istituto Superiore di Sanità: dalla sanità alla salute.....	7
Attività in relazione al Piano Sanitario Nazionale.....	8
Accordi di collaborazione.....	15
Politica della ricerca in ISS.....	15
Attività di controllo, prevenzione, consulenza.....	21
Attività di formazione.....	24
Trasferimento tecnologico dei risultati della ricerca e relative applicazioni nel settore della sanità pubblica.....	34
Attività internazionali.....	36
<b>Parte 2</b>	
<b>ATTIVITÀ DI DIPARTIMENTI, CENTRI E SERVIZI</b> .....	43
<b>Dipartimento di Ambiente e connessa prevenzione primaria</b> .....	45
Reparto Ambiente e traumi.....	47
Reparto Antiparassitari.....	47
Reparto Bioelementi e salute.....	48
Reparto Cancerogenesi sperimentale e computazionale.....	48
Reparto Chimica tossicologica.....	48
Reparto Epidemiologia ambientale.....	49
Reparto Epidemiologia molecolare.....	49
Reparto Esposizione e rischio da materiali.....	49
Reparto Igiene dell'aria.....	50
Reparto Igiene delle acque interne.....	50
Reparto Igiene degli ambienti di vita.....	50
Reparto Meccanismi di tossicità.....	51
Reparto Qualità ambientale ed ittiocoltura.....	51
Reparto Qualità degli ambienti acquatici e delle acque di balneazione.....	52
Reparto Sostanze e preparati pericolosi.....	52
Reparto Suolo e rifiuti.....	52
Reparto Tossicologia genetica.....	53
<b>Dipartimento di Biologia cellulare e neuroscienze</b> .....	54
Reparto Biochimica.....	55
Reparto Fisiopatologia dei radicali.....	56
Reparto <i>Imaging</i> molecolare e cellulare.....	58
Reparto Immunoregolazione.....	59
Reparto Immunoterapia sperimentale.....	62
Reparto Malattie rare.....	63
Reparto Metabolismo ed endocrinologia molecolare e cellulare.....	67

Reparto Neurobiologia molecolare.....	68
Reparto Neuroscienze comportamentali.....	69
Reparto Patologie neurologiche, degenerative e infiammatorie.....	70
Reparto Terapia genica e cellulare.....	71
<b>Dipartimento di Ematologia, oncologia e medicina molecolare .....</b>	<b>72</b>
Reparto Biochimica e biologia molecolare clinica .....	76
Reparto Biotecnologie oncologiche ed ematologiche.....	76
Reparto Cellule staminali ed endotelio .....	77
Reparto Emoglobinopatie ed ematopoiesi .....	77
Reparto Fisiopatologia delle malattie genetiche .....	77
Reparto Fisiopatologia delle malattie renali e patologie correlate .....	78
Reparto Lipidi ed arteriosclerosi.....	78
Reparto Metodologie trasfusionali.....	79
Reparto Oncologia medica .....	79
Reparto Oncologia molecolare .....	79
<b>Dipartimento del Farmaco .....</b>	<b>81</b>
Reparto Farmacodipendenza, tossicodipendenza e doping.....	85
Reparto Farmacogenetica, farmacoresistenza e terapie sperimentali.....	85
Reparto Farmacologia biochimica e unità di coordinamento dell'attività di consulenza tecnico-scientifica....	86
Reparto Farmacologia dei processi degenerativi e dell'invecchiamento .....	87
Reparto Farmacologia del sistema nervoso centrale .....	87
Reparto Farmacologia e terapia delle malattie da virus .....	88
Reparto Farmacologia molecolare e cellulare.....	89
Reparto Farmacologia per la salute del bambino e della donna.....	89
Reparto Farmacologia pre-clinica.....	90
Reparto Farmacopea e qualità dei medicinali .....	91
Reparto Medicine complementari, naturali e tradizionali. Sicurezza dei prodotti cosmetici .....	92
Reparto Qualità dei farmaci di origine chimica .....	93
Reparto Ricerca clinica e farmacologia sperimentale.....	94
<b>Dipartimento di Malattie infettive, parassitarie ed immunomediate.....</b>	<b>95</b>
Reparto Epatiti virali .....	96
Reparto Epidemiologia.....	96
Reparto Immunità antinfettiva .....	96
Reparto Malattie batteriche gastroenteriche e neurologiche .....	97
Reparto Malattie batteriche respiratorie e sistemiche .....	97
Reparto Malattie immunomediate .....	97
Reparto Malattie parassitarie gastroenteriche e tissutali .....	97
Reparto Malattie trasmesse da vettori e sanità internazionale.....	97
Reparto Malattie virali e vaccini attenuati .....	97
Reparto Malattie virali e vaccini inattivati.....	97
Reparto Micosi superficiali e sistemiche .....	97
Reparto Patogenesi molecolare (geno-proteomica infettivologica) .....	98
Reparto Prodotti biologici.....	98
Reparto Vaccini batterici .....	98
<b>Dipartimento di Sanità alimentare e animale .....</b>	<b>98</b>
Reparto Alimentazione, nutrizione e salute .....	101
Reparto Encefalopatie spongiformi trasmissibili e malattie infettive emergenti degli animali.....	102
Reparto Profilassi e controllo delle zoonosi batteriche e igiene zootecnica.....	102
Reparto Rischio chimico nella filiera produttiva e qualità del controllo.....	102
Reparto Zoonosi trasmesse da alimenti ed epidemiologia veterinaria .....	102
<b>Dipartimento di Tecnologie e salute .....</b>	<b>104</b>
Reparto Biofisica delle radiazioni ionizzanti e fisica biomedica .....	108
Reparto Bioingegneria cardiovascolare .....	109
Reparto Biomateriali e biosistemi.....	109
Reparto Biomeccanica e tecnologie riabilitative.....	110
Reparto Dosimetria delle radiazioni e difetti radioindotti.....	110
Reparto Fisica e tecnologia nucleare per la salute .....	110
Reparto Metodi ultrastrutturali per terapie innovative antitumorali.....	111

Reparto Modelli di sistemi complessi ed applicazioni alla stima dei rischi .....	111
Reparto Patologia infettiva ultrastrutturale .....	111
Reparto Radioattività e suoi effetti sulla salute.....	111
Reparto Radiazioni non ionizzanti.....	112
Reparto Ultrastrutture dei contaminanti e dei materiali.....	112
Reparto Valutazione e qualità delle tecnologie biomediche .....	112
<b>Centro nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro HIV/AIDS.....</b>	<b>114</b>
Reparto Infezioni da retrovirus nei Paesi in via di sviluppo .....	116
Reparto Interazione virus-ospite e core lab. di immunologia .....	117
Reparto Patogenesi dei retrovirus.....	117
Reparto Retrovirologia sperimentale e modelli di primati non umani .....	117
Reparto Sperimentazione clinica (core laboratorio di sperimentazione).....	118
<b>Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute .....</b>	<b>119</b>
Reparto Epidemiologia clinica e linee guida .....	128
Reparto Epidemiologia dei tumori.....	129
Reparto Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari .....	131
Reparto Epidemiologia delle malattie infettive.....	132
Reparto Epidemiologia genetica.....	134
Reparto Farmacoepidemiologia.....	135
Reparto Salute della donna e dell'età evolutiva.....	137
Reparto Salute della popolazione e suoi determinanti .....	139
Reparto Salute mentale.....	146
Ufficio di statistica.....	148
<b>Centro nazionale per la qualità degli alimenti e per i rischi alimentari .....</b>	<b>151</b>
Reparto Additivi, aromi, coloranti e qualità degli alimenti.....	154
Reparto Adempimenti comunitari e sanità pubblica.....	155
Reparto Alimentazione .....	156
Reparto Contaminanti chimici .....	156
Reparto Dietetica .....	156
Reparto Organismi geneticamente modificati e xenobiotici di origine fungina.....	157
Reparto Pericoli microbiologici connessi agli alimenti .....	157
<b>Centro Nazionale Trapianti.....</b>	<b>158</b>
Area medica.....	160
Area organizzazione, comunicazione e relazioni istituzionali .....	160
Area sistema informativo trapianti.....	161
Area analisi e valutazione statistiche .....	161
<b>Servizio biologico e per la gestione della sperimentazione animale.....</b>	<b>162</b>
Settore Biologico .....	164
Settore Sperimentazione animale.....	164
<b>Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali .....</b>	<b>165</b>
Settore I - Informatica.....	168
Settore II - Documentazione.....	169
Settore III - Biblioteca .....	169
Settore IV - Attività Editoriali .....	169
<b>Uffici della Presidenza .....</b>	<b>170</b>
Segreteria del Presidente.....	170
Ufficio per le Relazioni Esterne.....	172
Ufficio Stampa.....	179
<b>Direzione Generale .....</b>	<b>181</b>
Attività della Direzione centrale delle risorse umane e degli affari generali .....	181
Attività della Direzione centrale degli affari amministrativi e delle risorse economiche.....	190

**Parte 3**

<b>PROGETTI SPECIALI</b> .....	199
Accordo di collaborazione Italia-USA.....	201
Malattie rare .....	101
Oncologia .....	202
Malattie infettive di grande rilievo sociale e di possibile utilizzo con armi non convenzionali.	
Problemi di salute pubblica .....	205
Progetti tra Istituto Superiore di Sanità e National Institutes of Health .....	207
Accordo ISS-Novartis (ex Chiron) per lo sviluppo di un vaccino combinato contro l'HIV/AIDS .....	208
Accordo tra Italia Corea: prevenzione e trattamento di malattie infettive emergenti e riemergenti .....	211
AIDS Vaccine Integrated Project (AVIP).....	211
Archivi sostanze e preparati pericolosi .....	214
Attività corrente per la produzione di farmaci cellulari innovativi e promozione della ricerca clinica basata su protocolli di immunoterapia sperimentale .....	216
Attività ispettiva ad officine farmaceutiche per la verifica delle Buone Pratiche di Fabbricazione delle specialità medicinali, delle materie prime e degli eccipienti ad uso farmaceutico .....	220
Autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I .....	222
Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane e animali in Italia .....	225
Controllo dei dispositivi medici .....	227
Coordinamento e controllo sangue ed emovigilanza.....	229
Elaborazione di un modello per l'istituzione del Registro Nazionale degli interventi di protesi d'anca .....	231
European AIDS Treatment Network (NEAT) .....	234
European and Developing Countries Clinical Trials Partnership for Poverty Related Diseases (EDCTP).....	235
Incidenti in ambienti di civile abitazione .....	237
Laboratori di riferimento nazionali e internazionali.....	238
Lotta al doping sportivo.....	244
Organismo responsabile del riconoscimento dei laboratori (ORL) preposti al controllo dei prodotti alimentari.....	246
Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga.....	248
Osservatorio sugli indicatori di qualità dei servizi e sui modelli di continuità assistenziale per l'anziano fragile .....	250
Ottimizzazione dei percorsi procedurali e per la riorganizzazione delle attività di certificazione dei dispositivi medici dell'ISS ai sensi delle direttive comunitarie .....	253
Potenziamento della rete di sorveglianza virologica dell'influenza umana e del network per l'implementazione della diagnostica delle polmoniti virali .....	255
Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta.....	259
Prodotti fitosanitari .....	259
Progetto europeo: strategie neuroprotettive per la sclerosi multipla (NeuroproMiSe).....	261
Programma nazionale di ricerca e di intervento sull'AIDS.....	262
Programma nazionale per la sorveglianza delle infezioni batteriche gravi in ambito comunitario e ospedaliero.....	265
Programma Oncotecnologico.....	266
Promozione dell'allattamento materno .....	268
Raggiungimento dell'autosufficienza nazionale di sangue ed emocomponenti e di una sempre maggiore sicurezza in campo trasfusionale .....	269
Registro nazionale AIDS (RAIDS).....	270
Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita.....	272
Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori .....	273
Registro nazionale degli ipotiroidi congeniti (RNIC) .....	275
Registro nazionale della legionellosi .....	277
Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate .....	279
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.....	282
Registro nazionale e regionale del sangue e del plasma.....	283
Registro nazionale gemelli.....	284
Registro nazionale malattie rare.....	287
SARS .....	290
Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA).....	291
Sistema per l'assicurazione della qualità .....	293

Solidarietà contro l'AIDS nei Paesi in via di sviluppo.....	294
Sperimentazione cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS.....	295
Studio sull'efficacia, sulla sicurezza e sugli esiti delle tecniche di procreazione medicalmente assistita .....	298
Sviluppo di modelli murini speciali (SCID, KNOCK-OUT e Transgenici) per lo svolgimento di progetti di ricerca di interesse sanitario.....	299
Trial clinici di Fase II/III per la terapia dei tumori con l'inibitore della proteasi di HIV Indinavir .....	302
Vaccino glicoconiugato multi-bersaglio .....	304
Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiocirurgia.....	304
Valutazione degli esiti in relazione a trapianti.....	305
Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita .....	308
Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini .....	311
<b>Parte 4</b>	
<b>ELENCO DELLE PUBBLICAZIONI.....</b>	<b>315</b>
Articoli di rivista.....	317
Monografie e contributi in monografie.....	375
Rapporti tecnici.....	379
Atti di congresso.....	387

PAGINA BIANCA



## LISTA DEGLI ACRONIMI

### Dipartimenti

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

### Centri

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

### Servizi

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

PAGINA BIANCA

## 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'anno 2006 vede l'Istituto emergere nei ruoli tradizionali di promozione delle attività di ricerca e di sperimentazione, nella sempre maggiore incidenza delle funzioni di controllo, vigilanza, certificazione e nelle iniziative di formazione, suo terzo pilastro.

Ricerca, innanzitutto. 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, essa è attestata dalle circa 800 pubblicazioni ospitate da riviste scientifiche di prestigio, tra cui *Lancet*, *New England Journal of Medicine*, *Science*. La ricerca scientifica 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, 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 e tre Centri Nazionali 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; Biologia Cellulare e Neuroscienze; Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare; Farmaco; Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate; Sanità Alimentare ed Animale; Tecnologie e Salute. Ad essi si aggiungono tre Centri: il Centro Nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro HIV/AIDS, il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute e il Centro Nazionale per la Qualità degli Alimenti e per i Rischi Alimentari. 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. Va inoltre menzionato il Centro Nazionale Trapianti, una struttura autonoma che coordina tutte le attività di donazione, prelievo e trapianto effettuate a livello nazionale.

La presentazione dei dati relativi all'attività 2006 rispecchia la varietà e la ricchezza delle competenze delle varie strutture scientifiche dell'Istituto.

PAGINA BIANCA

**PARTE 1**  
**Quadro di riferimento**

PAGINA BIANCA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **Struttura organizzativa**

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

## **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 determineranno, nei mesi e negli anni a venire, importanti trasformazioni nella sanità italiana.

È quindi naturale che anche il PSN (Piano Sanitario Nazionale) 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 saranno quelli di:

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

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

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

- Decreto Presidente ISS 31 marzo 2005: Modifica del decreto 3 ottobre 2002, concernente il regolamento recante norme per il reclutamento del personale dell’Istituto Superiore di Sanità e sulle modalità di conferimento degli incarichi e delle borse di studio (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale n. 82 del 9 aprile 2005*);
- Decreto Presidente ISS 9 novembre 2005: Integrazione al decreto 24 gennaio 2003, recante norme per l’organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti dell’Istituto Superiore di Sanità, con l’istituzione del “Centro nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro HIV/AIDS” (*Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 271 del 21 novembre 2005*).

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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

AIDS/HIV (CNAIDS), la ricerca sulla genomica avanzata prevalente nel Dipartimento di Biologia cellulare e neuroscienze (BCN).

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

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

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

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

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

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

Una parte consistente delle attività dell'ISS presenta ricadute orizzontali sugli obiettivi previsti dal PSN. Si tratta di ricerche di base, propedeutiche ed essenziali per una qualificata risposta ai problemi di salute, ma anche di una gran quantità di attività di servizio riconducibili a funzioni regolatorie permanenti, che non devono essere necessariamente oggetto di programmi a breve termine di politica sanitaria. Infine vi sono tematiche ambientali, di rischio fisico e di rischio chimico, che vedono l'Istituto interagire con numerosi settori non sanitari del Paese

(dall'industria all'ambiente, dagli interni ai trasporti, dal *welfare* all'istruzione e ricerca). Senza dimenticare il ruolo internazionale ed europeo che l'Istituto svolge che è documentato da molte forme di collaborazione e cooperazione scientifica.

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

— *Obiettivo 1*

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

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

— *Obiettivo 2*

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

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

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

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

Il Progetto CUORE - Epidemiologia e prevenzione delle malattie cardiovascolari si articola in differenti linee di ricerca i cui fini sono: stimare incidenza, prevalenza, letalità, sopravvivenza, utilizzo di procedure diagnostiche e terapeutiche per le malattie cardiovascolari; descrivere la distribuzione dei fattori di rischio e le condizioni a rischio

cardiovascolare (ipertensione arteriosa, diabete, dislipidemia, obesità, sindrome metabolica); aggiornare il rischio cardiovascolare della popolazione italiana; valutare il ruolo dei classici e dei nuovi fattori di rischio nella predizione delle malattie cardiovascolari (attività fisica, fattori socioeconomici, proteina C reattiva, fattori infiammatori); applicazione della carta del rischio e del punteggio individuale nella pratica clinica e valutazione del loro utilizzo e applicazione.

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

– *Obiettivo 3*

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

– *Obiettivo 4*

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

– *Obiettivo 5*

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

L'Osservatorio in questi anni ha:

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

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

– *Obiettivo 6*

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



– *Obiettivo 7*

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

– *Obiettivo 8*

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

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

– *Obiettivo 9*

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

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

– *Obiettivo 10*

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

– *Obiettivo 11*

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

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

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

– *Obiettivo 12*

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

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

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

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

## Accordi di collaborazione

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

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

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

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

## Politica della ricerca in ISS

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

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

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

La realtà sanitaria del Paese è proiettata dalla legge di riforma 519/1973 in quattro grandi settori (Malattie, Farmaci, Alimenti e Ambiente) che divengono gli ambiti tradizionali di attività dell'ISS

quale organo tecnico centrale di programmazione e coordinamento di tutte le istituzioni nazionali e regionali operanti per la tutela della salute pubblica.

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

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

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

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

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

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

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

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

Tali aree sono così identificate:

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

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

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

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

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

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

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

Una crescita scientifica e culturale del nostro sistema sanitario è rappresentata proprio dall'interazione positiva tra istituzioni diverse, quali, in particolare, gli Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS), gli Istituti zooprofilattici sperimentali (IZS), le Università e altre istituzioni. Tali collaborazioni rappresentano l'elemento trainante della ricerca sanitaria e

assicurano il rapido trasferimento dei risultati a livello dell'SSN grazie all'interscambio tecnologico e metodologico tra settori diversi.

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

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

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

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

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

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

Tra i nuovissimi ambiti di ricerca in medicina l'ISS è impegnato nel coordinamento della ricerca nazionale sulle cellule staminali. Questo programma prevede ricerche sperimentali cliniche, 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 (BSE), lo stesso ceppo virale che causa la variante umana della malattia di Creutzfeldt-Jakob (CJD): tra i risultati c'è stato anche un brevetto dell'ISS di un test diagnostico capace di inattivare i prioni nei cibi precotti.

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

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

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

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

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

L'attività di ricerca effettuata in Istituto, dunque, oltre a tradursi in un diretto investimento sociale grazie ai suoi risvolti applicativi, continua a garantire l'acquisizione di rigore metodologico e competenza professionale mirati a una sempre migliore qualificazione tecnico-scientifica dei ricercatori dando luogo a una considerevole produzione di articoli su riviste scientifiche nazionali e internazionali, di comunicazioni a congressi, di rapporti tecnici, di opere monografiche e capitoli di monografie. La Figura 1 riporta il numero di pubblicazioni indicizzate nel *Science Citation Index* nel 2006.

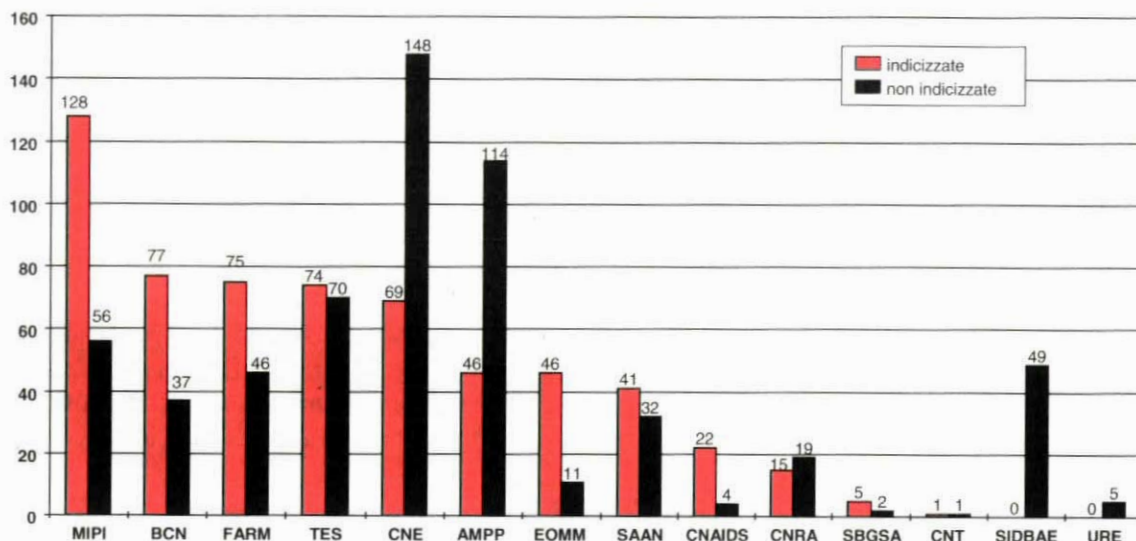


Figura 1. Numero di pubblicazioni prodotte nel 2006 suddivise per struttura

La Figura 2 riporta i dati relativi alle pubblicazioni con Impact Factor (IF), così come definito dall'ISI (Institute for Scientific Information), e IF "normalizzato" (secondo quanto riportato nella Circolare del Ministero della Salute del 30 maggio 2002 (Prot. RS.3°-ICS/RC-120, Punto 1: Punteggio attribuibile per i prodotti scientifici e produttività scientifica).

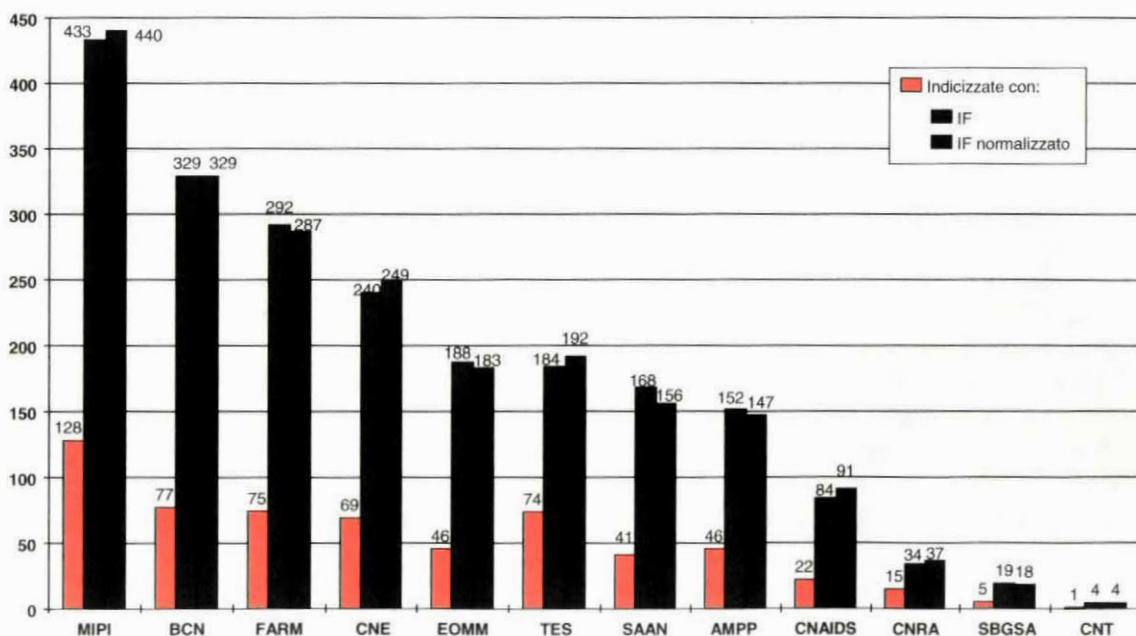


Figura 2. Pubblicazioni 2006 indicizzate con i valori di IF e IF normalizzato per struttura



L'andamento delle pubblicazioni ISS con IF negli anni 2000-2006 è riportato in Figura 3.

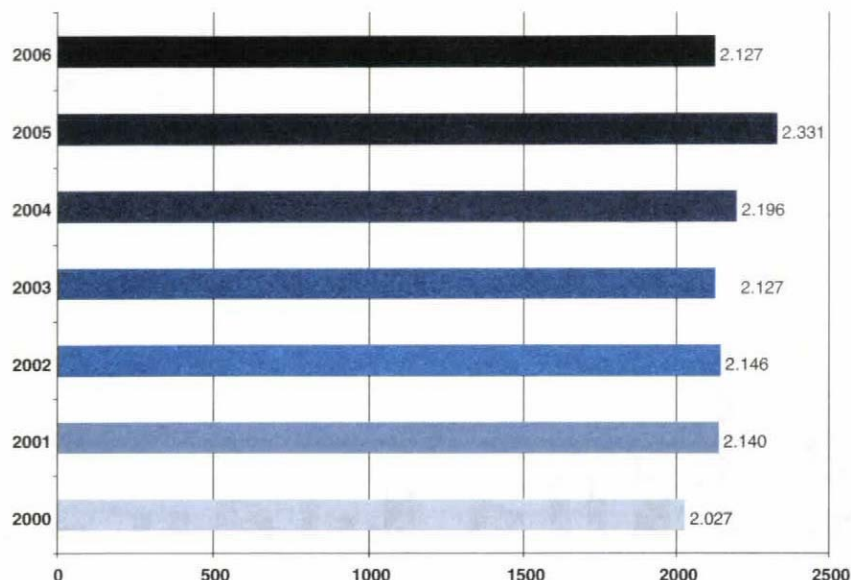


Figura 3. IF totale delle pubblicazioni dei ricercatori dell'ISS dal 2000 al 2006

## 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 (Figura 4), alcune volte anche in conseguenza alla partecipazione di esperti ISS a commissioni, gruppi di studio, gruppi di lavoro, ecc. (Figura 5).

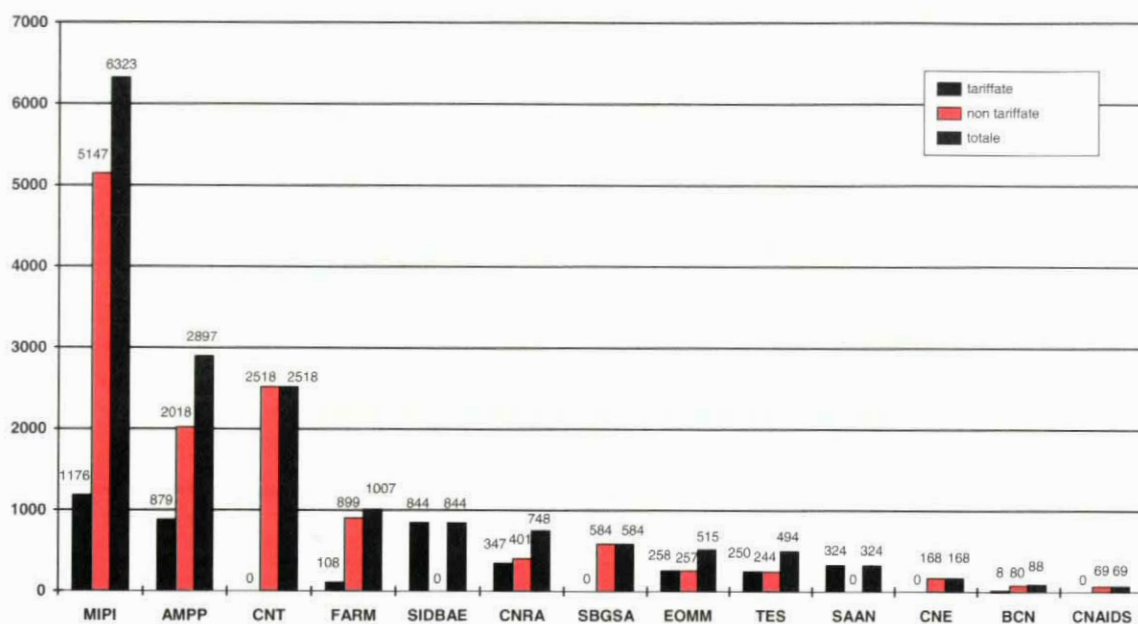


Figura 4. Controlli, valutazioni e pareri effettuati dall'ISS divisi per Dipartimenti, Centri e Servizi

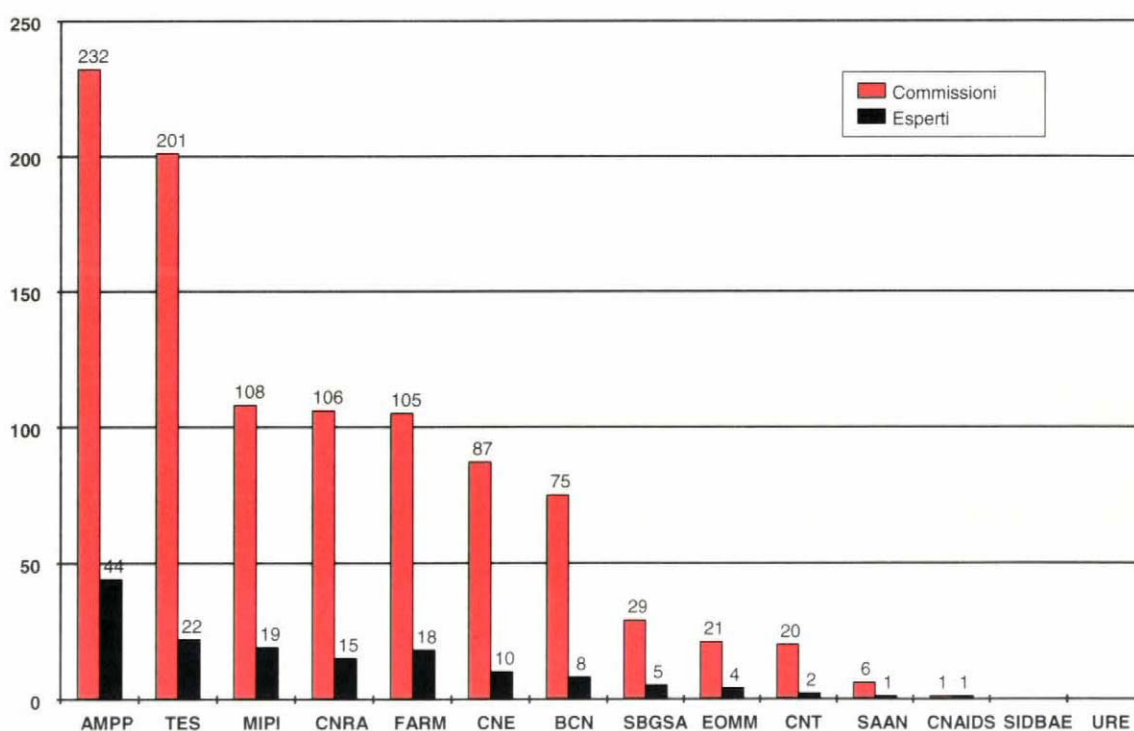


Figura 5. Esperti dell'ISS per Commissioni, Gruppi di studio, Sopralluoghi, ecc. divisi per Dipartimenti, Centri e Servizi

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

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

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

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

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

Infine, 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).

Infine, l'ISS coordina 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.

Altrettanto importante, nell'ambito dell'attività di prevenzione e controllo, è stata la determinazione che ha portato all'istituzione dei Registri nazionali epidemiologici. I registri nazionali sono strutture epidemiologiche che realizzano la raccolta, continua e completa, la registrazione, la conservazione e l'elaborazione dei dati relativi ai pazienti affetti da determinate patologie, identificati su tutto il territorio nazionale. Questa attività di ricerca epidemiologica permette di conoscere l'incidenza della patologia, nonché le sue fluttuazioni nello spazio e nel tempo. I registri consentono di verificare l'efficienza, in termini di organizzazione e di funzionamento, sia dell'efficacia delle azioni di prevenzione intraprese sia delle scelte sanitarie effettuate. Si tratta di reti di sorveglianza di eccellenza, come quella del Centro Operativo AIDS (COA) che ogni anno segue l'andamento dell'infezione nel Paese disegnando una mappa della

diffusione del virus in tutta Italia. Tra le più recenti reti epidemiologiche occorre citare il Registro della malattia di Creutzfeldt-Jakob, in cui vengono segnalati tutti i casi della patologia presenti in Italia e dei relativi decessi, e quello delle malattie rare, che stima l'incidenza di patologie a bassa prevalenza e che ha di conseguenza una particolare valenza socio-sanitaria per la valutazione dei bisogni e dell'assistenza di queste patologie poco conosciute e quindi di difficile gestione.

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

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

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

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

## Attività di formazione

L'ISS vanta una lunga tradizione ed esperienza nel campo della formazione continua rivolta agli operatori della sanità pubblica. Tale attività didattica ha testimoniato, dalla fine degli anni '70 ad oggi, un progressivo sviluppo qualitativo e quantitativo. Negli anni '80 si sono affiancati ai corsi di perfezionamento in sanità pubblica destinati al personale delle strutture sanitarie pubbliche progetti speciali di formazione sia a livello nazionale, per esempio nell'ambito del Piano nazionale di formazione sull'AIDS, sia sul versante dei rapporti internazionali, in collaborazione con il Ministero degli Affari Esteri (MAE) tramite corsi per manager sanitari dei Paesi in via di sviluppo, emergenti e in transizione.

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

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

L'impegno che l'ISS ha assunto nel campo della formazione ha posto la necessità di rivalutare la tematica formativa nell'ambito della sanità pubblica, privilegiando tematiche di portata innovativa, quali l'epidemiologia e la valutazione e organizzazione dei servizi. Investito del compito di fondare, su tali presupposti, una nuova cultura della formazione, l'Istituto si è avvalso del contributo dell'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) in termini di metodologie per l'auto-apprendimento e dei *Centers for Disease Control and Prevention* di Atlanta come referente scientifico, puntando all'acquisizione, da parte degli operatori sanitari, di competenze epidemiologiche estese su tutto il territorio.

A partire dall'anno 1982 l'organizzazione e la gestione delle attività formative dell'Istituto si sono tradotte in piani didattici annuali che hanno notevolmente stimolato le capacità di coordinamento tra le varie componenti dell'Istituto, consentendo anche lo svolgimento di corsi a carattere intersettoriale.

Nel quadro delle attività di respiro internazionale, dal gennaio 1988 il MAE – Direzione generale per la cooperazione allo sviluppo – l'ISS e l'OMS hanno promosso lo svolgimento di un *International Course for Health Management* (ICHM, Corso internazionale per la gestione dei servizi sanitari) di durata annuale, con sede presso l'Istituto. Sempre nell'ambito dei rapporti con l'OMS, l'Istituto ha attivato corsi di formazione per medici e veterinari in Italia e all'estero, organizzati dal Centro di collaborazione OMS per la ricerca e la formazione nell'ambito della sanità pubblica veterinaria.

L'Istituto ha direttamente promosso e realizzato specifici corsi di formazione del personale delle aziende sanitarie, allo scopo di approfondire principi e metodi finalizzati alla progettazione, realizzazione e valutazione di progetti didattici. L'esperienza consolidata in questo ambito si è sviluppata anche in termini di attenzione ai problemi della didattica quale disciplina, ponendo le basi per l'uso di un linguaggio e di modelli di analisi comuni nella formazione. In questo settore l'Istituto si avvale di metodi didattici innovativi, tra i quali figura preminentemente il PBL (*Problem-Based Learning*), un approccio metodologico solidamente acquisito dall'ISS che, per diversi anni, ha ricoperto il ruolo di centro collaborativo OMS relativamente all'apprendimento per problemi nella formazione delle professioni sanitarie (*WHO Collaborating Centre for Problem-Based Learning in Health Professions Education*). Nell'ambito delle iniziative di lotta all'AIDS disposte dalla Legge 135/1990, l'Istituto è stato incaricato dall'apposita Commissione nazionale di formare il personale dei reparti di ricovero per malattie infettive e degli altri reparti di cura per malati di AIDS. L'attività svolta dall'Istituto ha sollevato l'attenzione scientifica internazionale e ha procurato all'ente un coinvolgimento da protagonista nella stesura delle linee guida OMS per la formazione alla lotta e al controllo della diffusione dell'infezione da HIV. Inoltre, la Comunità Europea ha invitato l'Istituto a divenire centro di collaborazione CEE per la formazione in materia di AIDS e tossicodipendenze, e AIDS e scuola.

La recente attribuzione all'Istituto della nuova veste giuridica di ente di diritto pubblico dotato di autonomia scientifica, organizzativa, amministrativa e contabile (DPR n. 70 del 20/01/2001) prevede, tra le quattro funzioni principali dell'ente, quella della formazione, unitamente alla ricerca, alla sperimentazione e al controllo in materia di salute pubblica. Ne consegue che le attività di formazione vengono ad assumere un valore preminente nel ruolo di supporto tecnico-scientifico che l'Istituto svolge nel contesto dell'SSN. Non a caso il Piano Sanitario Nazionale 1998-2000 cita la formazione tra le strategie utili all'attuazione dei processi di cambiamento e riorganizzazione dell'SSN. L'attività formativa dell'ISS è stata quindi estesa al fine di abbracciare nuove tematiche quali: l'economia sanitaria, la gestione e il management dei servizi sanitari, la formazione del personale degli uffici di formazione, l'organizzazione e la gestione degli Uffici per le Relazioni con il Pubblico, la comunicazione scientifica e la formazione per dirigenti e formatori di hospice. In particolare, a partire dal 1999, si è dato avvio ad un percorso formativo per la sperimentazione di modelli avanzati di comunicazione pubblica, sempre più adeguati alla soddisfazione di specifiche esigenze.

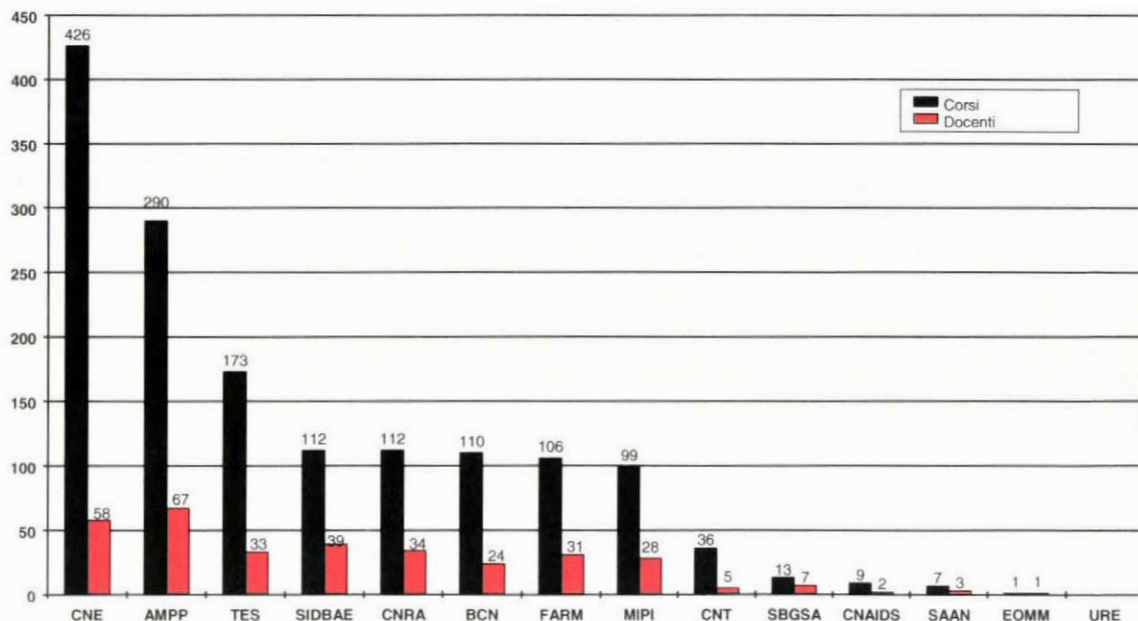
La produzione normativa più recente (DPR 484/97 e DL.vo 229/99), il PSN 1998-2000 e il PSN 2002-2004 identificano con chiarezza obiettivi e strategie di sviluppo della formazione del personale sanitario e le necessità, sia istituzionali che professionali, di accreditamento degli enti e degli operatori, mediante un attento rapporto con le amministrazioni regionali e aziendali, oltre che con tutti i partner tecnici e scientifici che operano nel sistema, dalle società scientifiche agli ordini professionali. L'ISS, contestualmente al proprio mandato definito dalla normativa di riforma, ha attivato con risorse intramurarie un progetto speciale che mira a definire l'architettura e i processi operativi di una Scuola Nazionale di Salute Pubblica. La Scuola completerà l'offerta formativa nazionale, al momento riconducibile alle seguenti tipologie:

- corsi di specializzazione quadriennali in igiene e medicina preventiva, offerti da molte facoltà di Medicina;
- corsi di perfezionamento annuali o biennali in gestione dei servizi sanitari, epidemiologia o economia sanitaria, curati analogamente dalle facoltà di medicina, sempre più spesso in collaborazione con facoltà di economia;
- corsi brevi di addestramento e aggiornamento (tra cui alcuni curati anche dall'ISS);
- corsi master offerti da varie entità, pubbliche e private, che si presentano con dizioni di vario tipo, per lo più a offrire formazione specifica in ambiti settoriali quali l'epidemiologia, la direzione sanitaria, il controllo di gestione nelle Aziende Sanitarie, la gestione e il miglioramento continuo della qualità e similari.

La normativa di riferimento è la seguente:

- DL.vo 502/92, art. 7;
- DPR 484/97, art. 4, art. 7;
- DL.vo 229/99, art. 16-bis, art. 16-quinquies;
- PSN 2002-2004 progetto 4 (che prevede il potenziamento dei fattori di sviluppo della sanità) e progetto 5 (che propone la realizzazione di una formazione permanente di alto livello in medicina e in sanità).

In Figura 6 sono riportati i dati sull'attività di formazione svolta nel 2006 (corsi e docenti).



**Figura 6. Ricercatori dell'ISS come docenti a corsi e numero dei corsi stessi divisi per Dipartimenti, Centri e Servizi**

### **Le scelte programmatiche dell'Istituto Superiore di Sanità**

Nell'impostazione che l'ISS intende perseguire per razionalizzare e riorganizzare la propria offerta formativa contano quattro dimensioni essenziali:

- il rapporto con la committenza, rappresentata da un lato dal Ministero della Salute e dalle strutture tecniche, scientifiche e formative centrali e, dall'altro, dalle amministrazioni periferiche del sistema sanitario, rappresentate a loro volta dalle Regioni e, nel nuovo ruolo che la riforma costituzionale attribuisce loro, dalle Aziende Sanitarie territoriali e ospedaliere, dalle società scientifiche e dagli enti accreditati per l'erogazione di formazione continua;
- la concertazione e le sinergie attivabili con gli enti formativi per eccellenza, ovvero le Università, nella loro articolazione dipartimentale e consortile;
- l'utenza individuale, a cui è necessario garantire un percorso culturalmente e scientificamente aggiornato, volto a precorrere e interpretare le istanze organizzative e tecnico-cognitive richieste dal sistema sanitario, secondo i paradigmi della nuova sanità pubblica definiti dall'OMS e dagli Stati membri;
- la proiezione nazionale e internazionale del sistema.

### **La Scuola Superiore della Pubblica Amministrazione e le Università**

La Scuola Superiore della Pubblica Amministrazione rappresenta l'entità di riferimento per definire e formalizzare la struttura gestionale della formazione istituzionale dell'ISS. Ai sensi del DL.vo 287/99 e della Delibera organizzativa del 9 dicembre 1999, la Scuola si presenta come organismo di alta formazione per i dirigenti pubblici, con un percorso legislativo già avviato, da cui è possibile derivare le metodologie richieste per l'attivazione di una Scuola di Salute Pubblica che mantiene, in ogni caso, le proprie caratteristiche e peculiarità di contesto tecnico e professionale.

Un'ulteriore possibilità è fornita dallo Statuto e dai Regolamenti dell'ISS in merito alla costituzione di consorzi, che nella fattispecie potrebbero prevedere l'associazione con strutture universitarie o altre scuole dirette, a fini speciali, con mandato simile a quello dell'ISS. Con il mondo universitario l'ISS intende costruire un rapporto di completamento reciproco e profonda collaborazione, tale da produrre un *continuum* formativo non sovrapposto, ma sinergico. Il rispetto delle reciproche attribuzioni, ma soprattutto la distribuzione territoriale delle Università, la grande disponibilità di esperienze, capacità, professionalità e risorse rilevanti per la didattica rappresentano i valori a cui ci si intende ispirare e valorizzare, sia nella proiezione nazionale che in quella internazionale, in cui l'ISS è presente e impegnato ai massimi valori. La rete di collaborazione che si configura è, anche dal punto di vista strategico, un importante valore aggiunto a supporto di un progetto veramente nazionale, che superi vincoli e rischi di autoreferenzialità da cui l'ente rifugge.

### **Il contesto formativo e la metodologia didattica**

È indubbio che il concetto di sanità pubblica sia in fase di cambiamento dinamico, determinato da mutamenti demografici (con il progressivo invecchiamento della popolazione), da opportunità sempre maggiori di attraversare confini internazionali in tempi brevissimi, da fenomeni migratori di popolazioni con culture altamente differenziate, da mutamenti ambientali con conseguenze più o meno dirette sulla salute dei cittadini. È altrettanto vero che il cittadino, nella sua riconosciuta doppia valenza di utente e di beneficiario dell'SSN, è sempre più conscio del proprio diritto alla salute e al benessere e richiede al sistema prestazioni "ottime" dal punto di vista della qualità, il cui razionale sia anche comunicato adeguatamente in un contesto di piena informazione e partecipazione alle scelte terapeutiche e riabilitative che lo riguardano.

Tutto ciò rappresenta l'ambito applicativo a cui il progetto dell'ISS intende rispondere, fornendo al personale sanitario quegli strumenti di conoscenza e capacità, ma anche di cultura e di atteggiamento, che il corso tradizionale di studi non ha permesso di acquisire in modo coordinato e continuativo precedentemente al conseguimento della laurea o della specializzazione. Si tratta, pertanto, di armonizzare aree cognitive e applicative che riguardano i quattro grandi segmenti dell'epidemiologia e della biostatistica da cui derivano i nuovi paradigmi della medicina dell'evidenza e della medicina predittiva; della comunicazione individuale e di comunità, del marketing sociale e della promozione della salute; della gestione e dell'organizzazione dei servizi sanitari, con il bagaglio cruciale di conoscenze che l'economia sanitaria e l'applicazione delle tecniche di economia aziendale ai sistemi sanitari propongono; infine, della prevenzione classica, sintetizzata nel sistema sanitario italiano dalle attribuzioni dei dipartimenti di prevenzione delle Aziende sanitarie.

Per quanto concerne le metodologie didattiche, è chiaro come il complesso e articolato bagaglio culturale proposto dalla nuova sanità pubblica richieda anche il ripensamento dei metodi didattici utilizzati. L'apprendimento per problemi, lo studio in piccoli gruppi, l'integrazione delle discipline, l'auto-apprendimento, lo studio sul lavoro e la formazione a distanza con l'ausilio delle moderne tecnologie multimediali sono le indicazioni che l'ISS ha sperimentato nel corso degli anni, sia a livello nazionale che internazionale.

I metodi innovativi citati vanno accompagnati dall'introduzione di strategie aggiornate, quali l'utilizzazione di tele/video conferenze e, soprattutto, di reti informatiche, anche satellitari, secondo quanto viene ormai sperimentato con successo soprattutto in altri Paesi dell'UE e del Nord America, in armonia con il piano europeo e il piano nazionale per l'e-government che costituiscono due fondamentali linee di sviluppo per il prossimo quinquennio.

### **La missione formativa dell'ente**

L'obiettivo che l'ISS intende realizzare consiste nella promozione dell'interesse sociale e collettivo attraverso la formazione di operatori scientificamente, tecnicamente ed eticamente qualificati, competenti, orientati al miglioramento sistematico della qualità della vita, capaci di utilizzare in maniera ottimale le risorse economiche e finanziarie del sistema, dialogando in maniera efficace con il cittadino e con gli altri settori della società civile e dell'organizzazione pubblica e privata che interagiscono con il sistema sanitario.

L'ambito di formazione, ricerca e intervento a cui l'ISS si ispira è rappresentato dall'azione concertata, inter e multi-disciplinare, che identifica e corregge i problemi di natura fisica, mentale, ambientale e sociale dell'individuo e della comunità, particolarmente dei gruppi più vulnerabili e marginali rispetto al sistema formale di erogazione dei servizi. Si tratta, pertanto, di formare operatori che abbiano la capacità di diagnosticare la patologia del sistema e delle sue componenti, oltre che degli individui e delle comunità che ne rappresentano i beneficiari; di definire e utilizzare strumenti promotivi e correttivi nel rispetto dei vincoli etici, economico-finanziari e tecnologici più appropriati; di formare gli altri operatori ed educare i cittadini a un bagaglio comportamentale rilevante per la persecuzione dei fini di salute che rappresentano la giustificazione dell'esistenza stessa dell'SSN, contribuendo al miglioramento continuo della qualità della vita, attraverso l'affinamento sistematico della qualità dei servizi.

### **Le risorse e la capacità dell'ente**

L'ISS è Centro collaborativo dell'OMS per la formazione di risorse umane in sanità. Il Centro organizza dal 1988 il "Master Internazionale di gestione dei servizi sanitari", primo corso a livello internazionale ad applicare l'Apprendimento per Problemi nel campo dei servizi sanitari pubblici. Il corso ha formato oltre trecento operatori apicali, provenienti da più di



cinquanta Paesi. Sul versante nazionale, con lo scopo di rendere sempre più pertinente la propria offerta didattica rispetto al bisogno formativo del personale dell'SSN, l'ISS ha condotto, tra il 1995 e il 1997, un'iniziativa di consultazione di Aziende Sanitarie a livello nazionale (REFAS, ovvero il progetto sperimentale di "Rete nazionale per la formazione sul lavoro nelle aziende sanitarie"), recentemente rilanciata e approfondita in collaborazione con il FORMEZ. L'iniziativa ha anche prodotto una documentazione di riferimento utile all'organizzazione e alla gestione delle attività di formazione continua nelle Aziende sanitarie (Rapporti Istisan 03/9). I membri del gruppo tecnico REFAS sono continuativamente consultati e informati sulle attività formative istituzionali dell'ISS per assicurarne la rispondenza alle esigenze e richieste del territorio.

Nell'anno 1999 è stata compiuta una ricognizione del fabbisogno formativo nell'area della sanità pubblica attraverso un'indagine telefonica alla quale ha aderito la totalità delle Aziende Sanitarie del Paese.

Nello stesso anno è stata censita l'offerta formativa disponibile presso agenzie specializzate, strutture universitarie, amministrazioni regionali e locali, privati accreditati e società scientifiche, contribuendo fattivamente alla costituzione del programma di formazione continua gestito dal Ministero della Salute (ECM).

Dall'anno 2000 tutti i corsi brevi che l'ISS offre al sistema sanitario sono stati sottoposti a un processo di razionalizzazione e riorganizzazione per aree tematiche e per categorie funzionali e valutati, sia relativamente al processo produttivo didattico che alla rilevanza e all'impatto di breve termine esercitato nei confronti degli oltre duemila partecipanti all'anno.

I criteri guida che si intendono perseguire per la realizzazione delle attività formative nel prossimo triennio derivano da un processo di *benchmarking* internazionale che, seguendo le linee guida elaborate congiuntamente dal Governo Federale USA e dall'Associazione medica canadese, variamente ripresi da altri organi, hanno portato all'individuazione delle *best practices* per la formazione dell'adulto, relativamente ai profili professionali su cui si articola l'area della sanità pubblica. In questo campo l'ISS possiede una già consolidata esperienza, con l'appartenenza al *Network* Internazionale delle scuole mediche che promuovono l'innovazione didattica (TUFH, *Towards Unity for Health*), l'adesione all'Associazione delle Scuole di Sanità Pubblica europee (ASPHER, *Association of Schools of Public Health in the European Region*), al programma della Commissione Europea Europhamili, e ai rapporti di collaborazione scientifica e tecnologica per la produzione di risorse umane destinate alla ricerca e alla sanità pubblica che da tempo legano l'ISS alle maggiori scuole statunitensi, canadesi e australiane.

La ormai consolidata struttura organizzativa dell'ente prevede che i singoli Dipartimenti, Centri e Servizi su cui l'ente stesso si articola curino le attività di propria pertinenza, inclusa quella formativa, che si concretizza a questo livello come azione di aggiornamento e addestramento per un pubblico specializzato e addetto ai lavori. Ciò non implica la produzione di un curriculum articolato, essendo di durata limitata e non certificante, con obiettivi formativi eminentemente cognitivi, assai specifici e valutabili in modo quantitativo non complesso. Le attività svolte verranno sottoposte a un processo di certificazione ISO, che guiderà le unità operative a una produzione di qualità chiara e dimostrabile. Le attività svolte dalle unità operative si configureranno come moduli tematici, che entreranno nella *warehouse* formativa istituzionale che, secondo lo schema modulare previsto, potrà garantire anche percorsi di apprendimento più articolati, complessi e prolungati, secondo quanto previsto dalla struttura della Scuola Nazionale di Salute Pubblica, che si articolerà come descritto nel riquadro che segue.

**SCUOLA NAZIONALE DI SALUTE PUBBLICA****Servizi di governo**

- Centro direzionale e amministrativo presso l'ISS;
- Unità di metodologia didattica e valutazione presso l'ISS;
- Unità di gestione della formazione residenziale presso le sedi periferiche, universitarie o accreditate che collaboreranno alla rete di erogazione;
- Unità di gestione della formazione a distanza e centro servizi presso l'ISS;
- Sistema informativo e di manutenzione e gestione informatica e delle telecomunicazioni.

**Funzioni**

- Direzione strategica, negoziazione e rappresentanza, sede del centro di responsabilità e del centro di costo relativo alla scuola;
- Formazione dei formatori, omogeneità e sviluppo didattico, innovazione metodologica, docimologia e valutazione interna ed esterna;
- Formazione in aula, disegno e sviluppo del materiale didattico, valutazioni ed esami in sede;
- Amministrazione, manutenzione e gestione della comunicazione, sviluppo, disegno e disseminazione del materiale didattico, valutazioni a distanza;
- Gestione dell'informazione, elaborazione dati, gestione tecnologica, stazioni informatiche e *mirror*.

**Obiettivi**

- Fornire agli operatori sanitari aggiornati strumenti di conoscenza e capacità, ma anche di cultura e di orientamento, che il corso tradizionale di studi non ha permesso di acquisire in modo coordinato e continuativo;
- Permettere ai partecipanti di acquisire e applicare tecniche preventive, promotive, curative e gestionali che contribuiscano al miglioramento sistematico della qualità della vita attraverso l'uso ottimale delle risorse disponibili.

**Destinatari**

Operatori sanitari dell'SSN con incarico di:

- Dirigenza strategica di azienda USL, azienda ospedaliera e presidio ospedaliero;
- Dirigenza di struttura complessa ovvero distretto e Dipartimento di prevenzione;
- Dirigenti di ufficio e/o servizio con collocazione strategica all'interno dell'ente aziendale sanitario (ad esempio, ufficio infermieristico, ufficio epidemiologico, ufficio di piano, controllo di gestione);
- Giovani professionisti che desiderino qualificarsi in un ambito professionale rilevante all'interno dell'offerta formativa della Scuola.

L'offerta formativa prevede un *core curriculum* costituito da 14 moduli obbligatori, che forniscono le conoscenze fondamentali sui temi della sanità pubblica, e da moduli specialistici che consentono di esplorare in dettaglio aspetti inerenti le quattro aree di concentrazione su cui il curriculum viene organizzato, ovvero: l'epidemiologia e la biostatistica finalizzate al governo del sistema; la comunicazione, l'informazione e il marketing sociale per la promozione della salute; il management e la direzione strategica dei servizi; il Dipartimento di sanità pubblica aziendale e le funzioni inerenti. I moduli specialistici saranno fruibili anche in sequenza non rigida con gli altri moduli e verranno valutati attraverso un sistema di crediti formativi europei, per garantire la spendibilità degli stessi anche in altri Stati membri, in conformità con il nuovo sistema valutativo dell'università italiana. Ciò permetterà utili interazioni con l'università e una maggiore integrazione dei percorsi didattici dei master di secondo livello di argomento affine, con cui sarà possibile concertare l'erogazione di moduli didattici reciprocamente validati.

Il partecipante, con il supporto tutoriale fornito dalla Scuola, potrà costruire un piano di studi individuale selezionando i moduli che garantiscono il raggiungimento della finalità didattica relativa al proprio profilo professionale e al proprio bisogno formativo e la sequenza degli stessi più confacente alle proprie conoscenze pregresse e ai limiti di tempo e di lavoro che inevitabilmente ne condizionano la disponibilità allo studio e alla frequenza. Il completamento del percorso formale avverrà in un periodo massimo compreso tra i dodici e i ventiquattro mesi, secondo il tempo dedicato allo studio e alla frequenza delle occasioni didattiche residenziali intensive che ciascun partecipante è in grado di garantire.

## Organizzazione

La proposta organizzativa dell'ISS si basa sul concetto della “scuola senza mura”, potenziato ed espanso attraverso l'uso della tecnologia più avanzata a supporto di un'impostazione metodologica e docimologica innovativa e coerente. Non si tratta, infatti, di una scuola con sede fisica unitaria e con corpo docente costante e residenziale, a provenienza da un'unica istituzione. Si tratta, viceversa, di una rete di erogatori istituzionali e individuali accreditati, sia universitari che di altra ragione sociale, che collaborano in modo flessibile e coordinato alla gestione e manutenzione di un progetto formativo unitario, di cui l'ISS come centro promotore costituisce il server paritetico, con caratteristiche funzionali precise e specifiche e con analogo livello gerarchico rispetto alle altre entità collegate. L'ISS ritiene che in questo modo, in assoluta coerenza con il PSN, utilizzando al meglio la tecnologia e le capacità tecniche e scientifiche del sistema sanitario e formativo reperite in tutto il Paese, si possa effettivamente concretizzare la metafora di una scuola nazionale a copertura territoriale completa, ancorché virtuale. Le specificità regionali che conseguono necessariamente al processo di devoluzione previsto dalla nuova legislazione italiana potranno altresì trovare un chiaro riscontro, con l'opportuna addizione di moduli regionali, comunque fruibili a scopo di documentazione o di bench marking da cui derivare e aggiornare le *best practices* tecniche e gestionali da parte di tutti gli utenti della Scuola, secondo modalità di accesso che verranno regolamentate in modo da garantire la sostenibilità anche economico-finanziaria della Scuola stessa.

Nell'anno 2006 è stata mantenuta la certificazione ISO secondo la norma UNI EN ISO 9001:2000 (certificazione del sistema di gestione di qualità inizialmente conseguita nell'anno 2004) per le attività formative istituzionali (organizzate sui fondi di bilancio disponibili sull'art. 140) residenziali e a distanza. La documentazione di sistema (che comprende il Manuale, le procedure e la modulistica), e le linee guida organizzative sono state aggiornate alle modifiche organizzative predisposte per l'anno 2006. La documentazione è continuamente accessibile a tutto il personale dell'Istituto tramite apposita cartella condivisa nel sito intranet dell'ISS. Nel dicembre 2006 si è ottenuta l'estensione del campo di applicazione della certificazione anche ai corsi organizzati su fondi di progetto o convenzione (i cosiddetti corsi dipartimentali). Nelle procedure di programmazione per l'anno 2007, già intraprese a fine 2006, sono state ricondotte alle procedure e alla modulistica certificate tutte le attività di ricognizione, controllo e validazione delle proposte di corsi e convegni per l'anno 2007. Lo scopo è di gestire secondo la norma ISO 9001:2000 tutti i corsi (istituzionali e dipartimentali) e tutti i convegni (istituzionali e dipartimentali) proposti dall'ISS per l'anno 2007.

È stata perfezionata e aggiornata la piattaforma (*open source* già predisposta nell'anno 2005) per la formazione a distanza e ultimata l'applicazione per la gestione di partecipanti e docenti (corsi residenziali e a distanza), integrata con la strumentazione e il parco hardware necessari per l'erogazione di corsi in modalità sincrona (videoteleconferenza e videotelefonata).

Sono state elaborate e discusse con partner diversi (Regioni, Università) alcune modalità e strategie per poter erogare corsi FAD accreditati, nelle more del processo di sviluppo del progetto ECM a livello nazionale. In particolare, per quanto concerne l'offerta FAD in collaborazione con l'Università (Università Jean Monnet di Bari, Università di Macerata), si è proceduto a riorganizzare i moduli didattici esistenti in percorsi formativi omologabili a corsi di perfezionamento universitari e dotati dei relativi Crediti Formativi Universitari (CFU). Nell'ambito degli strumenti per la FAD e del materiale didattico da affiancare alle lezioni, è proseguita la produzione di una serie di file multimediali realizzati filmando le lezioni dei docenti alle quali, in fase di post-produzione, sono state affiancate le diapositive del docente imprimendo così un notevole dinamismo alla fruizione dei corsi a distanza in modalità asincrona.

Il piano formativo e convegnistico 2006 ha visto l'introduzione e sperimentazione delle procedure di pagamento online e di fatturazione relative alle tariffe di iscrizione e, a fine 2006,

la revisione del livello tariffario con aggiornamento del relativo Decreto. Il processo di revisione delle tariffe dei servizi di formazione e divulgazione scientifica (corsi e convegni) si è avvalso di attività di ricognizione sull'utenza (sono state consultate varie Aziende Sanitarie del Centro, Sud e Nord Italia), di confronto con i livelli di tariffazione applicati da altri enti pubblici e di concertazione tra tutte le strutture dell'Istituto.

L'URE ha contribuito al processo di revisione e aggiornamento del sito ISS in relazione alla diffusione degli eventi formativi e convegnistici anche veicolando le istanze di modifica provenienti dalle strutture che abitualmente organizzano corsi e convegni. Le modifiche concordate nel 2006 saranno concretamente attuate a inizio 2007. Analoghi tempi sono previsti per l'istituzione e perfezionamento del sistema di iscrizione a tutte le manifestazioni formative e convegnistiche ISS gestito dal Servizio Informatico dell'Istituto. Si è comunque predisposta, in attesa dell'attivazione del sistema di iscrizioni online e nel caso di temporanee future interruzioni del servizio, una procedura di iscrizione con moduli cartacei da trasmettere via fax alle segreterie scientifiche competenti.

Per tutte le attività di sviluppo, aggiornamento e coordinamento della funzione formativa e di divulgazione scientifica, l'URE ha regolarmente convocato apposite riunioni con i rappresentanti di tutte le strutture ISS che organizzano corsi e convegni (referenti di formazione esterna) e degli uffici tecnici e amministrativi che partecipano a vario titolo alla esplicazione della funzione formativa ISS.

Sono state mantenute, con soddisfazione di entrambe le parti, diverse collaborazioni tecnico-scientifiche con varie amministrazioni decentrate, regionali, aziendali e universitarie (Regione Lombardia, Regione Veneto, Regione Friuli-Venezia Giulia, Regione Marche; aziende sanitarie locali e ospedaliere di varia collocazione geografica; università pubbliche – La Sapienza, Tor Vergata – e private – LUISS, C. Cattaneo di Castellanza, Università Pontificia Salesiana).

È stata attivata la prima edizione del corso "Master Universitario di Primo livello per Funzioni di Coordinamento delle Professioni Sanitarie" organizzato in collaborazione con l'Università C. Cattaneo di Castellanza. Parte delle attività formative residenziali del corso è stata svolta presso le aule dell'ISS.

Si è tenuta la seconda sessione di discussione delle tesi per i partecipanti della prima edizione del "Corso biennale di specializzazione per formatori in ambito socio-sanitario" organizzato dall'Università Pontificia Salesiana in collaborazione con l'ISS e l'Azienda Ospedaliera di Pordenone. In base alle risultanze del processo di valutazione del primo biennio si è proceduto, nell'anno 2006, a una revisione del curriculum del corso. La prossima edizione è prevista per l'autunno 2007.

La nuova sede in Via Giano della Bella è stata ulteriormente arricchita nella dotazione di equipaggiamenti e razionalizzazione dell'utilizzo degli spazi aule. Appositi spazi ufficio a disposizione dell'URE hanno fornito anche la possibilità di attivare sei nuove postazioni di lavoro. Sono stati anche ottimizzati alcuni spazi per l'archiviazione della documentazione corsi in ossequio alle procedure di certificazione.

Convenzione con il Ministero della Salute - Realizzazione di un portale web per la formazione a distanza riguardante le emergenze sanitarie. Sono state portate a termine e concluse le attività relative al progetto del Ministero della Salute per lo sviluppo di un portale informativo e formativo sulle emergenze biologiche, chimiche e nucleari, in collaborazione con l'IRCCS Spallanzani.

L'accordo tra il Ministero della Salute e l'ISS in merito al Progetto sperimentale di formazione a distanza sul tema della prevenzione delle complicanze del diabete per i medici di famiglia e per i pediatri di libera scelta ha previsto la definizione dei moduli didattici e della strategia formativa per il trasferimento di conoscenze e competenze sul trattamento della patologia diabetica e sulla prevenzione delle sue complicanze, attraverso l'integrazione dei vari

livelli di erogazione dei servizi e la partecipazione del paziente e della sua famiglia, anche attraverso il miglioramento della comunicazione tra i diversi settori.

Per quanto concerne il programma sperimentale FAD “La comunicazione medico-paziente, medico-familiare e infermiere-paziente”, nel rispetto di quanto previsto dalla convenzione stipulata con il Ministero della Salute, sono state svolte le seguenti attività:

- ricognizione preliminare dei profili dei destinatari, delle loro esigenze, del loro fabbisogno formativo rispetto agli obiettivi di progetto e rispetto ai livelli di conoscenza e di competenza comunque presenti;
- valutazione dell’impatto organizzativo atteso nell’ambito professionale specifico, definito per macro-categorie (medicina generale, pediatria di libera scelta, *front-office* clinico, servizio infermieristico domiciliare e ospedaliero);
- ricognizione del livello di alfabetizzazione informatica dei destinatari della formazione e della loro dotazione elettronica (hardware, software, linee di comunicazione e telefonia fissa e mobile), in particolare delle strutture e infrastrutture tecnologiche (server, rete, postazione individuale) disponibili in funzione degli interventi di formazione realizzabili e dei relativi costi;
- adozione della metodologia più idonea a realizzare l’interattività, la multimedialità e la collaborazione tra i diversi soggetti interessati, tenendo conto del ruolo attivo dell’utente, dell’importanza e della necessità di un lavoro tecnico e didattico basato sul lavoro di gruppo e quindi sulla classe virtuale implementata in modalità sincrona;
- potenziamento delle strutture tecnologiche (server, rete e postazioni di lavoro), in modo da garantire un’adeguata erogazione e fruizione dei contenuti multimediali;
- creazione e gestione di materiale didattico innovativo, strutturato in “unità autoconsistenti” (moduli formativi), riutilizzabili in varie combinazioni da inserire nella piattaforma FAD (*Learning Object*) e realizzazione di griglie di analisi e osservazione per la valutazione delle abilità comunicativo-relazionali degli operatori.

L’ISS è l’Ente promotore del Progetto Corso per insegnanti e istruttori di autoscuola “Alcol, Droga e Guida” finanziato dalla Regione Lazio a valere sul Fondo Nazionale di Lotta alla Droga (FNLD esercizio finanziario 2001-2003). Tale progetto rientra nell’attività di Prevenzione degli incidenti stradali Promozione di interventi formativi nelle autoscuole e si basa sul Documento di Indirizzo elaborato dall’ISS. Gli obiettivi che si intende perseguire con l’implementazione del progetto riguardano: la creazione di una rete di collaborazione con le autoscuole tramite il coinvolgimento, nelle attività di formazione, di dirigenti e funzionari dei Dipartimenti delle Dipendenze / Ser.T. e dei Dipartimenti di Prevenzione delle Aziende Unità Sanitarie Locali competenti in ambito di sicurezza stradale e pericolosità derivante dall’uso delle sostanze stupefacenti; la formazione del personale delle autoscuole quali educatori rispetto alla pericolosità degli effetti dell’alcool e delle sostanze stupefacenti nella guida di veicoli a motore; la promozione all’utilizzo di metodi didattici partecipativi da parte di insegnanti e istruttori di guida delle autoscuole; la tempistica del progetto per l’area formazione. L’inizio delle attività progettuali risale al settembre 2005 e nel giugno del 2006 è stato svolto un corso di formazione per formatori presso l’ISS che ha avuto come destinatari gli operatori dei Dipartimenti delle Dipendenze/Ser.T e dei Dipartimenti di Prevenzione delle Aziende Unità Sanitarie Locali, che a loro volta svolgeranno attività di formazione all’interno di corsi i cui destinatari saranno gli insegnanti e gli istruttori di guida delle autoscuole nel territorio della Regione Lazio.

Nel quadro delle attività di convenzione con la società Gutenberg Sicurezza in Sanità per la conduzione di attività di ricerca e formazione sul Risk Management in Sanità e sulla gestione del rischio clinico e il suo inquadramento nella qualità in assistenza sanitaria si sono svolte le seguenti attività: è stata sviluppata la componente di formazione sul rischio clinico della Regione Abruzzo ed è stato perfezionato lo studio sugli eventi avversi. Attraverso una

convenzione con la Regione Lazio è stato attivato un progetto che comprende interventi per la gestione del rischio clinico in tutte le Aziende Sanitarie della Regione. Si tratta di interventi di studio assicurativo, di formazione, di analisi del contenzioso e del rischio legato all'erogazione di servizi sanitari. È stata inoltre organizzata una conferenza europea sul rischio clinico ad Arezzo in collaborazione con il Ministero della Salute.

Sono proseguite le attività relative a tre progetti approvati e finanziati dal MIUR (legge 6/2000 per la diffusione della cultura scientifica): A tavola con i microrganismi: itinerario formativo sul ruolo delle specie microbiche nell'alimentazione; Il metabolismo della conoscenza nei giovani: una sperimentazione interattiva tra scuole e istituti di ricerca; Le sostanze chimiche, l'ambiente e noi: un progetto di collaborazione tra scuole e istituti di ricerca. Le attività di tali progetti si svolgono con il sostegno di esperti dell'ISS, con la collaborazione del Dipartimento di Biologia dell'Università Roma Tre e con la partecipazione di istituti di istruzione secondaria di diversa tipologia (secondari di primo grado, licei, istituti professionali, istituti tecnici) con collocazione geografica diversa (Campania, Lazio, Molise, Sicilia, Toscana).

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

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

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

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

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

Il ricco portafoglio delle proprietà intellettuali dell'Istituto, con 40 brevetti in fase d'internazionalizzazione attiva di cui due terzi circa depositati nell'ultimo triennio, comprende famiglie di brevetti e/o di domande di brevetto in settori nei quali l'attività scientifica dell'Istituto ha raggiunto livello d'eccellenza riconosciuto internazionalmente:

- *Tecnologie vaccinali per AIDS e tumori*
  - la famiglia di brevetti e domande di brevetti che sostengono lo sforzo dell'Istituto per la sperimentazione clinica dei vaccini anti-AIDS sviluppati dal Centro Nazionale AIDS basati sulla proteina Tat; un primo candidato vaccinale, basato sulla proteina Tat ricombinante biologicamente attiva, ha dimostrato un ottimo profilo di sicurezza e incoraggiante evidenza d'immunogenicità in una sperimentazione clinica di fase I; ulteriori studi clinici per la proteina Tat sono in fase avanzata di pianificazione in Italia e S.Africa con il sostegno del Ministero della Salute; infine studi clinici per

- candidati vaccinali basati su combinazioni di Tat con altri antigeni sono in preparazione in Italia, Europa, Swaziland e S.Africa con il sostegno finanziario della Commissione Europea nell'ambito del progetto AVIP coordinato dall'Istituto;
- brevetti e domande di brevetti per l'uso di interferone per vaccini antitumorali e la rapida generazione di cellule dendritiche altamente attive che sostengono lo sforzo dell'Istituto nel promettente settore dell'immunoterapia con la realizzazione di una delle rarissime strutture esistenti in Europa per la produzione in condizioni di *Good Manufacturing Practice* di prodotti cellulari;
  - brevetti e domande di brevetto per sostanze adiuvanti per vaccini, sistemi di *delivery* basati su nano- e micro-particelle sintetiche per antigeni proteici e a DNA, e vettori adenovirali.
- *Tecnologie oncologiche*
- *biomarker* per uso diagnostico e terapeutico a titolarità congiunta con prestigiose istituzioni di ricerca pubblica statunitensi, quali i *National Institutes of Health* e la *George Mason University*, e coprenti nuovi antigeni per il carcinoma del colon e della mammella;
  - cellule staminali tumorali per uso diagnostico, screening farmaceutico e target terapeutico per vari tumori tra cui carcinoma del colon, del polmone e diversi tumori del sangue;
  - terapie basate sull'uso di microRNA e di inibitori di RNA per uso oncologico ed ematologico.
- *Tecnologie per malattie infettive*
- una nuova classe di prodotti biofarmaceutici (proteine, peptidi, e monoclonali) con forte attività antivirale, antimicrobica e antifungina;
  - una serie di brevetti e domande di brevetto per biofarmaceutici specifici per le infezioni da *Candida Albicans* e altri patogeni fungini d'interesse per la salute della donna e per soggetti immunodepressi.
- *Tecnologie per malattie e disordini del sistema nervoso*
- l'uso di proteine di tossine batteriche per la terapia del dolore infiammatorio e per il trattamento di disordini cognitivi e di memoria;
  - l'uso di sostanze antisense per il trattamento dello stress post-traumatico;
  - un nuovo approccio per la prevenzione, diagnosi e terapia della sclerosi multipla.
- *Nuovi usi di farmaci / prodotti già in commercio*
- I costi, tempi e le difficoltà dello sviluppo di nuovi prodotti farmaceutici rendono la riscoperta e il re-styling per nuovi usi di farmaci di grande interesse commerciale; in questo settore l'Istituto ha una posizione di leadership con partnership industriali acquisite per le seguenti classi di prodotto coperte da brevetti d'uso:
- uso di inibitori della pompa protonica in oncologia;
  - uso degli inibitori della trascrittasi inversa in oncologia;
  - uso degli inibitori delle proteasi in oncologia;
  - uso del fattore di crescita delle cellule staminali nel trattamento con chemoterapici;
  - uso della tossina colerica per il trattamento della sindrome dell'intestino irritabile.

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

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

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

- 40 brevetti e/o domande di brevetto in fase attiva di internazionalizzazione;
- 30 collaborazioni interistituzionali (tra cui NIH, George Mason, University of Maryland, Inserm, GBF, E. Jenner Institute, ecc.);
- 66 consorzi europei, di cui 5 coordinati dall'ISS (AVIP, Neuropromise, VIAV, Mild-TB, Neat);
- 25 accordi industriali (tra cui Acraf, AstraZeneca, Novartis, Pevion Biotech, Fluofarma, Chemicon, BioMerieux, IOM Ricerche, SBL, ecc.).

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

## Attività internazionali

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

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

Le strategie sin qui promosse hanno utilizzato le seguenti metodologie:

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



Le attività nel 2006 hanno riguardato le seguenti aree:

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

È stato sospeso a causa delle tensioni all'interno dei territori dell'autonomia palestinese un programma di supporto e assistenza tecnica al settore sanitario in Palestina (West Bank e Gaza). Il programma era realizzato in collaborazione con IRIS *Conseil Santé* (Francia) e *Health Development Information and Policy* (Palestina), i due partner che, insieme all'ISS, hanno presentato il progetto esecutivo approvato e finanziato dalla Commissione Europea. Il progetto si proponeva di contribuire al miglioramento delle politiche di sviluppo e dei processi di pianificazione del Ministero della Sanità palestinese con l'obiettivo di implementare misure di primo, secondo e terzo livello di assistenza e di prevenzione.

La strategia del progetto consisteva nella promozione delle capacità e competenze locali, nel coinvolgimento a livello manageriale di esperti del settore sanitario e nello sviluppo di livelli ottimali di riferimento e gestione di pazienti affetti da patologie prevalenti nei territori palestinesi.

Sono continuate le attività relative ai progetti di supporto alla funzione direzionale strategica del Dipartimento Sanitario Nazionale Sudafricano della formazione dei dirigenti all'utilizzo dei sistemi informativi per il management in sanità e per la lotta alle epidemie in KwaZulu-Natal.

È inoltre continuato il progetto di lotta all'HIV/AIDS nella regione dei Grandi Laghi. Le attività includono: l'equipaggiamento del nuovo laboratorio dell'Università di Mbarara, la programmazione di studi congiunti con ricercatori ISS e dell'Università di Mbarara sulla prevalenza e incidenza dell'infezione HIV e sulla terapia anti-retrovirale.

È ugualmente in corso d'opera il progetto di ricerca/intervento sull'HIV/AIDS in Swaziland che continua con attività di supporto ai laboratori.

È stata sviluppata e approvata dal Comitato Direzionale DGCS MAE e controparti sudafricane una complessa proposta di progetto per il sostegno al Ministero della Sanità del Sud Africa, finalizzata alla realizzazione del programma nazionale di risposta globale all'HIV/AIDS in questi territori. Il progetto prevede: la realizzazione della sperimentazione clinica di fase 2 e 3 con il vaccino Tat sviluppato dall'ISS nelle aree geografiche identificate; il potenziamento di tutte le strutture di laboratorio necessarie alla gestione diagnostica e terapeutica e alla sperimentazione clinica del vaccino; lo sviluppo delle capacità del personale coinvolto nelle fasi di preparazione e conduzione di trial clinici e sperimentazione dei vaccini (dalla gestione del laboratorio alla clinica); lo sviluppo e/o il potenziamento di una rete di siti clinici sufficienti per garantire l'erogazione di assistenza sanitaria qualificata a favore dei residenti, dei lavoratori stagionali, degli immigrati e delle loro famiglie; lo sviluppo delle risorse umane impegnate nella gestione delle problematiche tecniche, scientifiche, tecnologiche e operative (in ambito medico, laboratoristico e socio-economico) legate all'epidemia di HIV/AIDS.

Sono continuate le attività relative al progetto di assistenza tecnica all'ospedale di Bengasi in Libia.

Le attività relative al progetto triennale di ricerca e intervento sull'HIV/AIDS in Malawi in collaborazione con l'ONG Movimondo sono attualmente in fase istruttoria, in attesa dell'attivazione, da parte della controparte, delle operazioni sul campo.

A seguito dell'"emergenza tsunami" in Sri Lanka, nel 2005, sono stati affidati all'ISS e totalmente implementati due progetti finanziati rispettivamente dal Dipartimento della Protezione Civile e dal MAE. Il primo progetto era finalizzato all'identificazione e

caratterizzazione del rischio a livello sia individuale che ambientale; a tal fine è stata designata un'indagine campionaria che descrive lo stato socio-economico e sanitario in distretti selezionati del Paese, di pertinenza del Dipartimento della Protezione Civile Italiana. Il progetto prevedeva una componente di potenziamento delle funzioni di laboratorio di sanità pubblica, con supporto alle strutture laboratoristiche responsabili delle analisi da effettuare sui campioni di cibo e acqua.

Il secondo progetto finanziato dal MAE, consisteva in attività di *capacity building* per la gestione di disastri ed emergenze complesse e prevedeva il potenziamento delle capacità formative nazionali per la gestione di disastri ed emergenze complesse tramite il supporto allo sviluppo curriculare e al disegno di un corso in gestione delle emergenze presso la struttura nazionale di riferimento per la formazione del personale sanitario (*National Institute of Health Sciences*).

In Sud Sudan è in corso un programma di sviluppo di risorse umane, finanziato dall'OMS, con la finalità di potenziare la formazione del personale sanitario del Paese attraverso il supporto al Dipartimento delle Risorse Umane e/o lo sviluppo di un corso di formazione per i quadri sanitari di livello intermedio ed apicale. Nel 2006 si sono svolte le attività formative e valutative.

– *Cooperazione tecnico-scientifica con Paesi industrializzati e in transizione*

È stato aperto e inaugurato a Tianjin in Cina un laboratorio congiunto per lo studio e la modernizzazione della medicina tradizionale cinese. Validerà con metodi occidentali le terapie tradizionali. Una sede del laboratorio sarà inaugurata a breve anche all'interno dell'ISS. Il *Joint Sino Italian Laboratory for Traditional Chinese Medicine* (JoSIL-TCM) è frutto di un accordo tra l'ISS e l'Amministrazione Statale per la Medicina Tradizionale cinese. La realizzazione del progetto è stata finanziata dal Ministero della Salute italiano con il contributo del Ministero della Ricerca Scientifica e Tecnologica cinese (MOST).

Sono proseguite le attività relative al progetto biennale di particolare rilevanza scientifica sulla valutazione dell'impatto delle nuove tecnologie formative sui profili di competenza del personale medico in collaborazione con l'università McGill di Montreal (Canada).

Con il finanziamento dell'Istituto Fogarty /NIH USA per progetti di particolare rilevanza e competitività in ambito scientifico, è stato portato avanti il programma triennale (la scadenza è prevista nell'anno 2008) in collaborazione con l'Università di Harvard finalizzato all'istituzione di un laboratorio congiunto per lo studio e la formazione professionale di operatori qualificati sulle emergenze complesse nei Paesi in conflitto e vittime di disastri e calamità naturali.

Si è garantita la partecipazione dell'ente alle attività del MAE per la valutazione del finanziamento dei capitali di rischio della cooperazione scientifica e tecnologica tra Italia e Israele.

Si è partecipato a gare della Commissione Europea in Russia e Ucraina dove i consorzi di cui fa parte l'Istituto hanno superato la fase di preselezione. Per quanto concerne invece la selezione, i risultati saranno noti solo nel 2007.

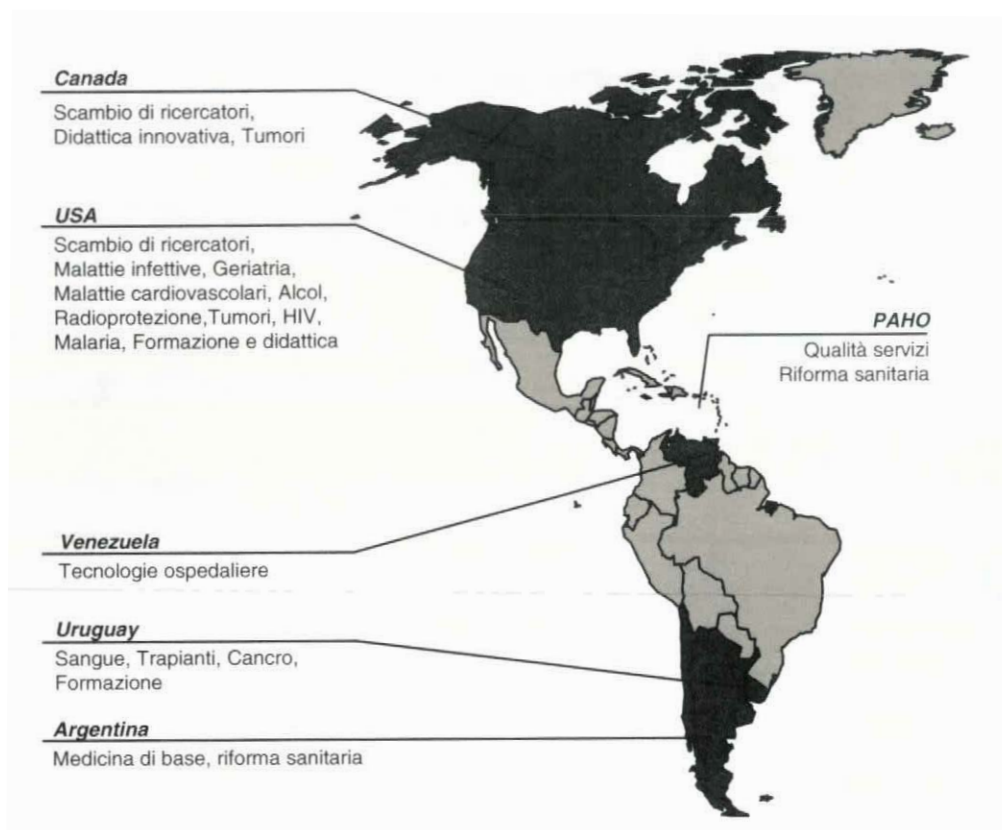
Le Figure 7-11 danno una visione d'insieme delle attività di collaborazione internazionale nei diversi continenti.



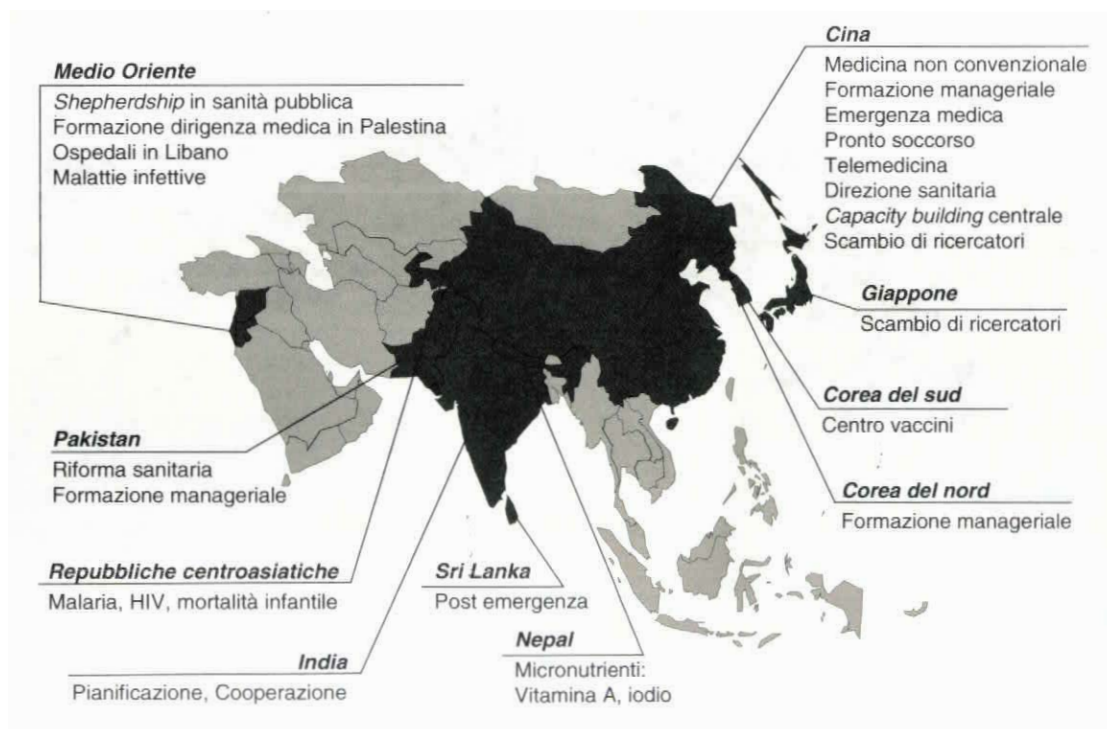
**Figura 7. Paesi con cui l'ISS intrattiene rapporti formali (istituzionalizzati) di cooperazione scientifica e tecnologica, ovvero di assistenza tecnica**



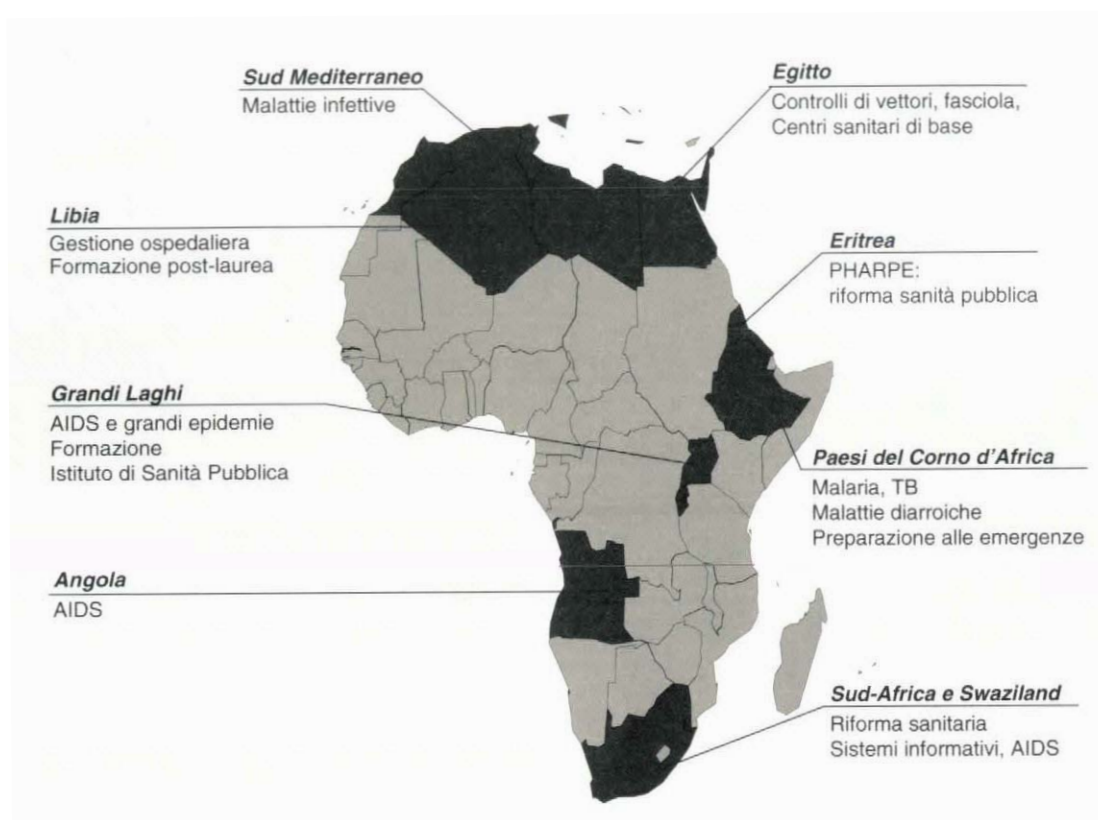
**Figura 8. Paesi europei presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi**



**Figura 9. Paesi dell'America presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi**



**Figura 10. Paesi dell'Asia presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi**



**Figura 11. Paesi dell’Africa presso i quali l’ISS conduce progetti collaborativi**

PAGINA BIANCA

**PARTE 2**  
**Attività di Dipartimenti, Centri e Servizi**

PAGINA BIANCA



## **DIPARTIMENTO DI AMBIENTE E CONNESSA PREVENZIONE PRIMARIA**

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

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

L'attività include studi di esposizione ad agenti chimici, biologici e studi degli effetti di tale esposizione sulla salute e sull'ambiente nei tre comparti: acqua, aria e suolo. In funzione delle loro particolari caratteristiche sono oggetto della massima attenzione: contaminanti persistenti (es. IPA, "diossine", PCB, 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 e fibre; 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, 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), in gruppi vulnerabili e ai gruppi a rischio per fattori genetici e/o acquisiti. Altro piano sul quale il Dipartimento è fortemente impegnato è l'attività ispettiva e di controllo, di documentazione (es. Inventario Nazionale Sostanze Chimiche), formazione attraverso la promozione e attuazione di corsi, marcatura CE per dispositivi medici non attivi comprendente sia la parte valutativa dei fascicoli che dei processi produttivi.

Inoltre il Dipartimento elabora valutazioni e consulenze scientifiche in ambito nazionale e internazionale (es. IARC, NATO, OECD, UNEP, WHO). Notevole contributo viene fornito alle attività regolatorie e normative nazionali e comunitarie.

Presso il Dipartimento inoltre viene svolto il coordinamento nazionale di attività dell'OECD Environment Directorate e attività connesse al Laboratorio Comunitario per i Residui e al Laboratorio Nazionale di Riferimento per i Residui.

### **Resoconto attività 2006**

Le attività del Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria (AMPP) hanno continuato ad essere articolate nelle medesime aree tematiche dipartimentali dell'anno precedente anche se è stato spesso necessario intervenire in situazioni contingenti createsi in ambito nazionale. Ha proseguito quanto intrapreso in merito alle attività di ricerca attivando anche nuovi settori di studio e ha continuato l'attività di controllo, servizi a terzi, formazione ed elaborazione documenti tecnici, nelle seguenti grandi aree di interesse del Dipartimento: Aria, Acqua, Suolo, Ambienti di vita, Rifiuti, Rischio Chimico, Rischio Biologico e Traumi.

#### *— Ricerca*

L'attività sperimentale e di ricerca è stata realizzata nell'ambito delle materie previste dal Piano Sanitario Nazionale attraverso progetti di ricerca a carattere nazionale e internazionale, anche con accordi di collaborazione con enti, istituti e organismi pubblici o privati. Sono state presentate proposte di progetto di ricerca ad altri Enti per ottenerne il

supporto finanziario. È proseguito lo svolgimento dei Progetti Speciali concernenti: i) sostanze e preparati pericolosi, ii) la sicurezza d'uso di prodotti fitosanitari, iii) la sicurezza stradale, iv) lo studio degli incidenti in ambiente domestico e v) la valutazione dei dossier dei fitofarmaci e dei biocidi.

In particolare nell'anno 2006 sono state affrontate tematiche relative a: la valutazione del rischio sanitario connessa a suoli contaminati; la messa a punto di procedure atte a valutare il rischio di ingresso nella catena alimentare di inquinanti dei suoli; messa a punto di metodiche analitiche di riferimento per indagini disposte dal Ministero della Salute; acquacoltura; studi sulle problematiche di cessione delle condotte di acque potabili e sui disinfettanti per il trattamento delle acque anche in presenza di patogeni e biofilm microbici; qualità (chimico-microbiologica) delle acque di balneazione; ricerca di cianobatteri tossici in alcuni laghi italiani; ricerche sull'ecologia dell'alga, contaminazione dell'ambiente marino da aldifenoli; caratterizzazione del ruolo del danno al DNA e di difetti nei meccanismi di riparazione del DNA nei processi di mutagenesi e cancerogenesi; valutazioni di effetti avversi a breve e lungo termine di sostanze chimiche, naturali e di sintesi; sviluppo e validazione di metodologie sperimentali per l'analisi di residui di principi attivi di fitofarmaci in matrici alimentari e ambientali; ricerca nei settori del biomonitoraggio umano, come parte di studi multidisciplinari sull'endometriosi; valutazione dell'esposizione ai composti organici (VOC), compresi i composti carbonilici, in ambienti di vita; studi e rilevamenti di inquinanti dell'aria e valutazioni del loro impatto sulla salute umana, con particolare attenzione ai microinquinanti organici e inorganici; sviluppo e validazione di metodi per la determinazione di alcuni metalli pesanti negli alimenti di origine animale; valutazione del rischio per l'uomo e l'ambiente di sostanze e preparati pericolosi; valutazione dei rischi per la salute umana derivanti dai campi di calcio in erba sintetica; conduzione di studi epidemiologici relativi a siti inquinati in particolare di zone interessate dal ciclo illegale dei rifiuti; studi epidemiologici relativi a siti caratterizzati da elevati livelli di campo magnetico; sicurezza dei dispositivi medici; consolidamento del sistema nazionale di sorveglianza degli incidenti domestici; estensione e consolidamento del sistema di sorveglianza degli incidenti sulle piste da sci.

— *Controllo*

Nell'ambito dell'attività di vigilanza, accertamenti ispettivi, indagini igienico-sanitarie, controlli e valutazioni di tipo chimico, microbiologico, biotossicologico ed epidemiologico sono state espletate circa 4000 pratiche, mentre le verifiche con tariffe (in base al Decreto del 30/04/2004) sono state circa 700, includendo analisi di revisione, analisi dei residui, ispezioni e valutazioni per la marcatura CE dei dispositivi medici, valutazione dei presidi medico-chirurgici, valutazione di nuove sostanze da inserire nelle liste positive dei materiali a contatto con gli alimenti.

— *Servizi*

Sono state eseguite consulenze e pareri, su richiesta, in particolare, del Ministero della Salute, del Ministero delle Attività Produttive, Ministero dell'Ambiente, NAS, Autorità Giudiziaria, Consiglio Superiore di Sanità, ecc. Più in particolare l'attività consulenziale ha riguardato materie quali l'esposizione a materiali, la sicurezza dei giocattoli, l'innocuità dei prodotti farmaceutici inclusi i prodotti con biotecnologie (per quel che attiene ai meccanismi di cancerogenesi), l'idoneità dei materiali in contatto con alimenti incluse le acque per consumo umano, la sicurezza igienico-sanitaria delle apparecchiature per il trattamento delle acque potabili, e aspetti relativi all'ambiente e agli stili di vita nei diversi comparti aria, acqua e suolo.

Rientrano in questo tipo di attività le partecipazioni a gruppi di lavoro e commissioni presso gli Enti sopraccitati e altri quali l'OCSE, OECD, CSS, Agenzia del Farmaco, EFSA. Sono continuate le riunioni delle tredici diverse Commissioni presso il Ministero della Salute alle quali il personale del Dipartimento è chiamato a dare il proprio contributo professionale.

– *Formazione*

L'offerta formativa, indirizzata sia ad operatori nazionali di sanità pubblica sia a categorie professionali più ampie anche a livello internazionale, è stata esplicitata attraverso l'organizzazione di eventi (congressi, conferenze, *workshop* e seminari) sulle tematiche di competenza.

– *Formazione interna*

Con l'intento di curare particolarmente l'aggiornamento professionale del personale del Dipartimento, anche quest'anno sono stati effettuati corsi formativi interni. Sono stati già effettuati: i) corso di aggiornamento sui Sistemi di qualità (quattro giorni, con la partecipazione di tutto il personale); ii) corso di formazione su Dispositivi medici (sette giorni).

– *Documenti tecnico-scientifici*

Oltre a quanto già predisposto sono stati resi disponibili atti normativi, informazioni tecnico-scientifiche, linee guida, metodi e altra documentazione elaborata dal Dipartimento su tematiche ambientali con ricadute sulla salute pubblica. C'è stato un consistente incremento delle informazioni tecniche messe a disposizione del pubblico online. Sono state prodotte 214 pubblicazioni a carattere tecnico-scientifico e 60 abstract.

– *Basi di dati*

È proseguito l'ampliamento e il consolidamento delle basi di dati realizzate e rese disponibili online: Banca Dati Cancerogeni, Archivio Preparati Pericolosi, Classificazione ed Etichettatura delle Sostanze Pericolose, Inventario Nazionale Sostanze Chimiche, Cancerogeni Chimici: strutture e dati Sperimentali.

## **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.

### **Reparto Antiparassitari**

Il Reparto 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;
- organizzazione di saggi interlaboratorio per il controllo di qualità tra laboratori selezionati dell'SSN;
- valutazione dei rischi connessi all'impiego di pesticidi e all'esposizione a residui di antiparassitari;
- evidenziazione di eventuali situazioni di interesse sanitario e ambientale;
- sviluppo di metodologie analitiche multiresiduo e organizzazione di circuiti interlaboratorio nell'ambito del Laboratorio Nazionale di Riferimento;
- preparazione di materiali di riferimento per l'analisi di residui di antiparassitari.

### **Reparto Bioelementi e salute**

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- studio degli elementi chimici nella salute umana attraverso la valutazione dell'esposizione da fonti convenzionali e non convenzionali, l'individuazione di bioindicatori di esposizione e di effetto, il monitoraggio biologico della popolazione sana e patologica, l'accertamento di valori di riferimento e la valutazione dei fattori di rischio;
- individuazione dei rischi sanitari connessi con la presenza di elementi chimici a maggiore impatto e correlazione con le principali fonti di apporto;
- studio di indicatori biomedici nella valutazione olistica di fisiopatologie umane stress-correlate;
- sviluppo di metodologie analitiche avanzate e loro applicazione a programmi di monitoraggio;
- organizzazione di saggi interlaboratorio per il controllo di qualità tra laboratori dell'SSN.

### **Reparto Cancerogenesi sperimentale e computazionale**

Il Reparto studia i meccanismi molecolari di mutagenesi e cancerogenesi con modelli biologici e computazionali. In particolare: i) 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; ii) genomica strutturale e funzionale dei processi molecolari di cancerogenesi; iii) sviluppo di metodi innovativi per l'analisi dei dati biologici e di strategie di indagine del proteoma; iv) struttura e dinamica di acidi nucleici, con particolare riguardo agli effetti di agenti fisici e chimici e alle interazioni tra macromolecole; v) relazioni quantitative tra struttura chimica ed attività biologica, inclusa la predizione di tossicità; vi) valutazione del potenziale genotossico e cancerogeno di sostanze chimiche (farmaci, pesticidi, ecc.).

### **Reparto Chimica tossicologica**

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- rilevamento di contaminanti tossici persistenti (PTS/POP) in matrici varie;
- definizione di procedure analitiche ad hoc (ad esempio, rilevamento di *biomarker*);
- analisi di PCB, PCDD, e PCDF in alimenti d'origine zootecnica nell'ambito di attività di riferimento;
- studi di chemiobiocinetica in organismi acquatici in laboratorio e *in situ*;
- saggi di ecotossicità;

- ricerca di correlazioni tra il carico corporeo di contaminanti (es. *endocrine disruptors*) e patologie specifiche nell'essere umano;
- individuazione delle specie chimiche attive;
- analisi/valutazione dell'impatto ambientale, dell'esposizione umana, e del rischio tossicologico associati alla presenza di PTS/POP; criteri di gestione/riduzione del rischio;
- caratterizzazione chimica e tossicologica delle emissioni autoveicolari e valutazione del loro contributo all'esposizione della popolazione.

### **Reparto Epidemiologia ambientale**

Il Reparto esegue studi mirati a stimare l'associazione fra determinate esposizioni ambientali e l'incidenza di particolari patologie nelle popolazioni in esame, nonché la valutazione sia di tale associazione sul piano del nesso causale, con prioritario interesse per le aree ad elevato rischio di crisi ambientale sia dei siti di interesse nazionale per le bonifiche. Il Reparto collabora inoltre con diversi istituti di ricerca nazionali e internazionali, con i Ministeri della Salute e dell'Ambiente e svolge attività di consulenza e formazione per i Dipartimenti di prevenzione delle ASL e per le agenzie del sistema APAT-ARPA.

### **Reparto Epidemiologia molecolare**

Il Reparto ha come obiettivo principale lo studio dell'interazione gene-ambiente nell'insorgenza di patologie per una migliore valutazione del rischio e lo sviluppo di misure di prevenzione primaria. In particolare:

- uso di biomarcatori (indicatori di esposizione, marcatori precoci di patogenesi e/o suscettibilità genetica) in studi di popolazione, incluse le implicazioni bioetiche;
- studi di genomica ambientale (identificazione di polimorfismi in geni di suscettibilità ambientale, analisi funzionale dei polimorfismi e sviluppo di tecnologie per analisi di genomica funzionale);
- studi di risposta infiammatoria in cellule trattate con inquinanti ambientali;
- validazione di nuovi biomarcatori e mediatori di infiammazione e ricerca di base per studiarne il ruolo biologico;
- valutazioni e pareri nel campo del rischio tossicologico da agenti ambientali per la popolazione umana.

### **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 e i dispositivi medici. 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 inoltre attività di certificazione CE dei dispositivi medici.

## Reparto Igiene dell'aria

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- studio e valutazione di inquinanti dell'aria a maggiore impatto per la salute umana, con particolare attenzione a: materiale particolato, fibre, silice cristallina, metalli pesanti, microinquinanti organici;
- determinazione delle possibili correlazioni tra i diversi inquinanti al fine di stimare l'apporto delle principali sorgenti, quale supporto decisionale per appropriate azioni di prevenzione e mitigazione;
- valutazione dell'esposizione della popolazione umana ad inquinanti atmosferici in aree urbane e industriali ai fini della valutazione e gestione del rischio;
- rilevamento di macroinquinanti e microinquinanti in emissioni industriali, al fine di valutare il carico inquinante di cicli tecnologici e stimare, mediante modelli di ricaduta, le relative aree di impatto;
- valutazione di rischi connessi con il rilascio accidentale di sostanze pericolose da attività industriali e da vettori adibiti alla loro movimentazione;
- messa a punto e validazione di metodi per la determinazione di inquinanti in aria ambiente e in emissioni industriali, in collaborazione con altri Enti di ricerca, normatori e unificatori, nazionali e internazionali;
- studio di indicatori di percezione dei rischi ambientali, per la definizione di modelli di comunicazione del rischio finalizzato alla prevenzione e riduzione dell'esposizione.

## Reparto Igiene delle acque interne

Il reparto cura le seguenti attività:

- studio e valutazione dei rischi igienico-sanitari relativi alla qualità microbiologica, chimica e chimico-fisica delle acque da destinare e destinate al consumo umano, delle acque superficiali e profonde, delle acque reflue urbane e industriali anche in relazione al loro riutilizzo, delle acque di impianti ad uso ricreativo, dei materiali risultanti da dragaggi e rinascimenti;
- studio della ricrescita microbica e della cessione di microinquinanti nelle acque distribuite mediante reti acquedottistiche;
- elaborazione e valutazione di metodi analitici dei parametri chimici e microbiologici delle acque potabili, con assicurazione e controllo di qualità dei laboratori interessati, ai sensi delle normative vigenti;
- applicazione di biotecnologie e bioinformatica al rischio microbiologico nelle acque;
- tassonomia molecolare di virus e batteri;
- interventi relativi alle emergenze idriche.

## Reparto Igiene degli ambienti di vita

Il Reparto cura le seguenti attività:

- studio e valutazione dell'esposizione a inquinanti di evidente impatto sulla salute umana prodotti nell'ambito di attività lavorative, domestiche e di altre attività svolte negli ambienti di vita;
- caratterizzazione delle fonti emissive dovute ai diversi processi di combustione e ai processi evaporativi e loro interazione con la qualità dell'aria *indoor*;

- studio del ruolo delle caratteristiche microclimatiche *indoor* in relazione al benessere e all'esposizione della popolazione ad agenti inquinanti;
- definizione e controllo delle sorgenti di rischio chimico;
- studio e valutazione dell'esposizione a microinquinanti chimici di alcune categorie di lavoratori in ambito urbano;
- interventi per la valutazione dell'esposizione chimica del personale ISS nell'ambito dell'attività lavorativa e professionale;
- collaborazione con altri enti per l'applicazione di normative per il miglioramento della qualità dell'aria *indoor*;
- messa a punto di metodologie di campionamento e di tecniche di indagine analitica per la caratterizzazione di inquinanti anche in traccia;
- studio e messa a punto di metodi matematici e statistici di tipo previsionale.

### **Reparto Meccanismi di tossicità**

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- studio e valutazione degli aspetti bio-tossicologici associati alla esposizione a sostanze chimiche naturali e di sintesi, attraverso l'individuazione dei loro effetti avversi a breve e lungo termine e del loro meccanismo di azione;
- 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 e con agenti fisici in esposizioni multiple;
- sviluppo di metodologie *in vitro* applicabili come metodi alternativi a studi meccanicistici 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.

### **Reparto Qualità ambientale ed ittiocoltura**

Il Reparto cura le seguenti attività:

- studio della correlazione tra la qualità igienico sanitaria dell'ittiofauna in allevamento e il suo impatto con l'ambiente mediante indagini chimiche, chimico-fisiche, batteriologiche, virologiche, algali e tossicologiche;
- identificazione dei fattori di rischio ambientale e umano legati alle attività e alle terapie utilizzate negli impianti di piscicoltura;
- localizzazione degli impianti sul territorio mediante tecnologie GPS e trasposizione degli stessi su mappe georeferenziate;
- valutazione della qualità delle acque con metodi cartografici (GIS);
- controllo della qualità delle acque afferenti agli impianti di piscicoltura;
- controllo dell'impatto ambientale e delle variazioni apportate alla fauna bentonica, anche destinata ad uso alimentare, dall'azione di tossine algali, e dai farmaci utilizzati negli impianti;
- monitoraggio delle ittiopatologie e studio di nuove metodologie per la produzione di vaccini che garantiscano una lunga protezione anticorpale.

## **Reparto Qualità degli ambienti acquatici e delle acque di balneazione**

Il Reparto cura gli interventi legati alle seguenti attività e studi:

- sorveglianza, prevenzione e previsione del rischio associato alla balneazione;
- destino nell'ambiente acquatico e significato sanitario di pesticidi e metaboliti, composti ad attività endocrina e farmaci;
- indagini di ecotossicologia: studio degli effetti di contaminanti singoli o in miscela; messa a punto, applicazione e validazione di test. Definizione di standard di qualità ambientali: acque superficiali, biota, sedimenti;
- studio delle implicazioni sanitarie associate ai fenomeni eutrofici e a carenze idriche;
- uso sostenibile delle risorse: salute degli ecosistemi, bacini idrografici, indici e indicatori di qualità ecologica.

## **Reparto Sostanze e preparati pericolosi**

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- valutazione del rischio per l'uomo e per l'ambiente di sostanze e preparati pericolosi;
- gestione dell'inventario nazionale delle sostanze chimiche;
- funzioni in qualità di unità di notifica per le nuove sostanze chimiche;
- valutazione del rischio di sostanze chimiche ad alto volume di produzione;
- classificazione di pericolo di sostanze e preparati;
- esecuzione di indagini analitiche e controlli su prodotti chimici venduti al dettaglio e su problematiche legate al sovradosaggio di sostanze chimiche;
- gestione dell'archivio dei preparati pericolosi;
- gestione e controllo delle attività dei centri antiveleni nazionali;
- individuazione dei presidi medico chirurgici disinfestanti e classificazione dei presidi disinfestanti;
- studio degli aspetti tecnici relativi all'applicazione della normativa sui biocidi.

## **Reparto Suolo e rifiuti**

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- individuazione dei fattori di rischio e della potenziale esposizione della popolazione connessi alla gestione dei suoli contaminati e dei rifiuti;
- elaborazione di criteri con cui effettuare la valutazione del rischio-specifica;
- individuazione dei meccanismi di diffusione della contaminazione;
- confronto e messa a punto di metodiche analitiche per la ricerca di inquinanti dei suoli e di sostanze pericolose nei rifiuti;
- individuazione di contaminanti e relativa definizione di concentrazione limite;
- individuazione del rischio connesso a rilasci di sostanze pericolose dai rifiuti;
- individuazione e valutazione dei rischi igienico-sanitari per la popolazione in ogni fase di gestione dei rifiuti (raccolta, trasporto, stoccaggio, recupero, smaltimento);
- gestione dei rifiuti generati all'interno dell'ISS (pericolosi e non; radioattivi, assimilabili ai rifiuti urbani, ecc.) a seguito delle attività di ricerca e controllo.



## **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;
- valutazione degli effetti tossici e genotossici di sostanze chimiche ambientali sulla linea germinale;
- analisi di biomarcatori di esposizione, suscettibilità ed effetto in popolazioni umane esposte ad agenti genotossici ambientali;
- attività consultiva ai fini della identificazione e caratterizzazione del rischio di effetti genotossici e di danni trasmissibili.

## DIPARTIMENTO DI BIOLOGIA CELLULARE E NEUROSCIENZE

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

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

### Resoconto attività 2006

La missione del Dipartimento consiste nello studio delle malattie genetiche, endocrino-metaboliche e neurologiche, con particolare riguardo alle malattie rare e delle immunoterapie.

L'attività di ricerca, intervento e formazione del Dipartimento è dedicata a patologie, quali le malattie nervose e mentali, le malattie endocrino-metaboliche ad elevato impatto socio-sanitario e dell'età evolutiva, le malattie rare, allo sviluppo di nuovi mezzi terapeutici e all'immunoterapia dei tumori.

Tale attività di ricerca svolge una funzione di supporto per la sorveglianza degli eventi patologici sul territorio e l'individuazione dei fattori di rischio familiari e/o ambientali anche mediante la gestione di appositi registri nazionali per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento di alcune patologie.

Particolarmente significativi nell'ambito della direzione del progetto di ricerca finalizzata "Sviluppo di nuove strategie di immunoterapia e terapie combinate contro i tumori", è stato lo studio clinico di fase I-II per la valutazione dell'efficacia di una vaccinazione contro antigeni di melanoma in associazione a chemioterapia. Lo studio, eseguito presso l'IFO "Regina Elena" e il Policlinico di Tor Vergata, ha già concluso l'arruolamento della maggior parte dei pazienti e completato l'analisi di una parte dei parametri ematochimici e immunologici previsti. È stato, altresì, completato nello "Studio clinico di fase I/II per la valutazione dell'effetto adiuvante di Interferone-alfa nella vaccinazione di pazienti affetti da melanoma stadio IV" il monitoraggio necessario presso l'Istituto Nazionale per lo studio e la Cura dei Tumori di Milano e l'Istituto Dermatologico dell'Immacolata di Roma.

I progetti di ricerca in corso, con numerose collaborazioni nazionali e internazionali, sono oltre 70. Tra questi vi sono lo studio dei processi patogenetici della malattia di Alzheimer; lo

studio della vulnerabilità psicofisica allo stress; allo studio di disordini e patologie dello sviluppo neurocomportamentale umano in età evolutiva; gli studi sulla malattia di Creutzfeld-Jakob e sindromi correlate; lo studio della fisiopatologia dello stress ossidativo nelle malattie degenerative; lo studio dei meccanismi di crescita e regressione dei tumori mediante tecniche di *imaging* e spettroscopia a risonanza magnetico nucleare, i cui risultati hanno consentito il varo di un progetto di interesse nazionale “Valutazione comparativa multicentrica di tecniche di mammografia a risonanza magnetica e di *imaging* convenzionale nella diagnosi precoce di tumori mammari in soggetti a rischio genetico”

Nel corso dell'anno si è concluso l'allestimento dell'officina farmaceutica “FaBioCell”, la prima struttura pubblica deputata alla preparazione di farmaci cellulari per sperimentazioni cliniche. Tale iniziativa, la cui esigenza è condivisa da ampi settori dell'oncologia clinica nazionale, permetterà di superare il ritardo italiano nel trasferimento alla clinica dei rilevanti prodotti della ricerca di base nel settore dell'immunoterapia cellulare. “FaBioCell” consentirà di preparare cellule umane, in particolare dendritiche, idonee all'impiego in studi clinici, secondo le norme della Buona Pratica di Fabbricazione (GMP).

Il Dipartimento gestisce nove Progetti Speciali quali:

- Registro Nazionale degli ipotiroidei congeniti;
- Sviluppo di modelli murini speciali (SCID, knock-out e transgenici) per lo svolgimento di progetti di ricerca di interesse sanitario;
- Registro Nazionale della malattia di Creutzfeld-Jakob e sindromi correlate;
- Registro Nazionale degli assuntori dell'ormone della crescita;
- Attività corrente per la produzione di farmaci cellulari innovativi e promozione della ricerca clinica basata su protocolli di immunoterapia sperimentale;
- Registro Nazionale delle malattie rare;
- Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili (EST) umane e animali;
- Malattie rare;
- Progetto europeo strategie neuroprotettive per la sclerosi multipla-NeuroproMise.

## Descrizione dei reparti

### Reparto Biochimica

Le attività del Reparto nel 2006 si sono focalizzate su due filoni principali, Patologie Immunomediate e Biochimica delle proteine e possono essere così sintetizzate:

- *Patologie Immunomediate*
  - Valutazione dei meccanismi patogenetici coinvolti nella disregolazione dell'omeostasi T cellulare in patologie immunomediate.  
È stato concluso uno studio riguardante l'Immunodeficienza Comune Variabile (ICV), immunodeficienza primitiva comprendente un gruppo eterogeneo di sindromi ad eziologia sconosciuta in cui può essere presente un difetto combinato del comparto B e T cellulare. I dati ottenuti suggeriscono un ruolo chiave svolto dal compartimento T cellulare nella patogenesi di questa immunodeficienza primitiva e la necessità di considerare questo aspetto per una classificazione della malattia in gruppi più omogenei di pazienti.
  - Studio *in vitro* dell'attività antitumorale della pirimetamina su linee cellulari umane di melanoma, sia primitive che metastatiche.

I risultati ottenuti indicano che la pirimetamina è in grado di indurre livelli significativi di apoptosi e un arresto della fase S del ciclo cellulare con conseguente inibizione della crescita cellulare.

– *Biochimica delle proteine*

- Approcci di Proteomica e Biologia Computazionale.

Si è concluso uno studio volto ad identificare le regioni cruciali per il *folding* di domini SH3 comparando i profili di idrofobicità mediante l'uso del software PROFALIGN.

- Ruolo del colesterolo nel processo di fusione del virus Sendai

Esperimenti tesi a definire il rapporto tra estrazione del colesterolo e perdita di attività hanno evidenziato che una residua quantità di colesterolo, circa il 5%, è indispensabile a mantenere la struttura dell'involucro e quindi la sua attività.

- Isolamento della flagellina del batterio commensale A-4

Sono stati condotti studi in stretta collaborazione con il prof. Charles O. Elson della School of Medicine della University of Alabama a Birmingham (USA). Per isolare la flagellina è stato messo a punto un metodo molto rapido, due ore complessive, derivato da uno descritto precedentemente. Il metodo permette di ottenere un estratto proteico finale contenente circa il 90-95% di flagellino; l'analisi delle sequenze ha evidenziato che il batterio A-4 produce almeno 3 isoforme. È in corso l'analisi delle modifiche post-traduzionali della flagellina per comprendere se queste siano implicate o no nel rendere la flagellina del commensale A4 antigene dominante in alcune malattie cronico-degenerative

## Reparto Fisiopatologia dei radicali

In questi ultimi 10-15 anni i radicali liberi hanno conquistato un posto di grande rilevanza in medicina. Questo interesse è legato ad alcune scoperte fondamentali, avvenute nella seconda metà del '900. Molti studi hanno dimostrato che i radicali sono prodotti negli esseri viventi non solo per "errore" o come sostanze "indesiderate" ma svolgono funzioni essenziali di messaggero in genere attraverso reazioni di tipo redox. Questa doppia anima – modulatori dei segnali cellulari/agenti citotossici – è oggi considerata una costante dell'attività biologica dei radicali. In patologia i radicali sono alla base del danno cellulare sia nelle malattie infettive che non-infettive e vi sono forti evidenze sperimentali che fanno ritenere il danno ossidativo prodotto dai radicali la causa di patologie a larghissima diffusione come i tumori e le malattie cardiovascolari.

Gli studi effettuati nel 2006 sono stati:

- *Meccanismi biochimici e di signaling del perossinitrito (un ossidante fisiologico derivato dalla reazione tra i radicali ossido nitrico (\*NO) e superossido).*

In questo anno abbiamo dimostrato in collaborazione con il Dip. FARM che il trattamento con perossinitrito di eritrociti umani induce la comparsa di marcatori cellulari caratteristici della senescenza e dell'apoptosi. In particolare, è stato dimostrato che l'apoptosi sembra essere un evento metabolicamente reversibile e associato all'ossidazione diretta di target intracellulari, mentre la senescenza sembra legata principalmente all'ossidazione irreversibile e mediata da radicali di target di membrana. Essendo il perossinitrito un ossidante prodotto in molte patologie e in particolare nella broncopneumopatia cronico ostruttiva (COPD o BPCO), questi studi sono stati importanti nel comprendere le alterazioni morfo-funzionali di eritrociti di pazienti con questa

patologia (vedi punto B). In collaborazione con il Dip. BCN abbiamo verificato mediante studi  $^{32}\text{P}$  NMR che il perossinitrito induce una attivazione del metabolismo cellulare coinvolgendo il *pathway* dei pentoso fosfati. Mediante inibitori specifici della glicolisi sono in corso studi volti a caratterizzare il possibile coinvolgimento di meccanismi di signaling e la comparsa di marcatori di senescenza/apoptosi correlati all'attivazione del *pathway* dei pentoso fosfati.

- *Valutazione degli eritrociti umani come “bio-sensori” della progressione di alcune patologie su base infiammatoria caratterizzate da una eccessiva produzione di radicali e studio dell’efficacia di specifici trattamenti farmacologici.*

Eritrociti di pazienti COPD presentano importanti modificazioni morfologiche e biochimiche che potrebbero rendere queste cellule una sorta di “pro-ossidante” in grado di dar luogo ad alterazioni di altre cellule o tessuti. Il comportamento anti- o pro-ossidante di una *reporter cell* come l'eritrocita può quindi determinarne la funzione e il destino. L'eritrocita può divenire quindi un *tool* di laboratorio per valutare la diagnosi, la progressione della malattia o l'efficacia di un trattamento farmacologico, come suggerito dal miglioramento osservato in pazienti COPD trattati con N-acetil-cisteina. Progetto ISS-NIH in collaborazione con T. Leto, *Laboratory of Host Defenses*, NIH, USA e il Dip. FARM.

- *Studio del ruolo degli antiossidanti della saliva umana e di quelli della dieta nella detossificazione di specie reattive dell’azoto prodotte a pH gastrico e potenzialmente responsabili dell’insorgenza di tumori del tratto gastro-intestinale.*

I nitriti della saliva producono diversi ossidi di azoto al pH acido dello stomaco. Alcuni sono potenzialmente citotossici ( $\text{N}_2\text{O}_3$ ,  $\text{*NO}_2$ ) mentre il radicale  $\text{*NO}$  svolge importanti attività fisiologiche (vasodilatazione, attività antimicrobica, produzione del muco, motilità gastrica). Abbiamo evidenze che l'acido urico della saliva è il principale sistema di detossificazione degli ossidi di azoto citotossici e che alcuni antiossidanti presenti in alimenti ricchi in polifenoli ne riducono la produzione a favore dell' $\text{*NO}$ .

- *Metabolismo di farmaci nella saliva a pH gastrico in presenza di specie reattive dell’azoto.*

Abbiamo evidenze che il clenbuterolo, un farmaco adrenergico  $\beta_2$ -agonista usato come antiasmatico e come farmaco d'abuso, subisce una trasformazione nel tratto gastro-intestinale in presenza di specie reattive dell'azoto (vedi punto sopra) sfavorendo le attività fisiologiche dell' $\text{*NO}$  e formando composti il cui potenziale citotossico e genotossico è poco conosciuto (in collaborazione con il Dip. AMPP e il Dip. FARM).

- *L’acido chinolinico come modulatore di processi neurotossici.*

L'attività di ricerca svolta nel 2006 è stata mirata ad approfondire il ruolo neurotossico dell'acido chinolinico in modelli animali. Studi di biochimica ed elettrofisiologia, effettuati su sinaptosomi ottenuti da striato di ratto e su *slices* corticostriatali, hanno permesso di mettere in evidenza parte della via biochimica attraverso cui l'acido chinolinico svolge la sua azione neurotossica. Gli inibitori della produzione di  $\text{*NO}$ , proteggevano i neuroni dalla maggior parte degli effetti tossici indotti da acido chinolinico, evidenziando, così, uno stretto legame tra neurotossicità (acido chinolinico dipendente) e iperproduzione di  $\text{*NO}$ .

## Reparto *Imaging* molecolare e cellulare

Le attività del Reparto nel 2006 sono state principalmente indirizzate alla caratterizzazione di parametri di *imaging* molecolare mediante risonanza magnetica (RM) *in vitro* e *in vivo* e di *imaging* cellulare mediante tecniche di microscopia a fluorescenza, allo scopo di identificare nuovi indicatori di patologia, con particolare riguardo a malattie tumorali e neurodegenerative.

Nel campo dell'oncologia sperimentale, sono state sviluppate le seguenti linee di ricerca:

- Identificazione di derivati del metabolismo della colina come biomarcatore di progressione tumorale nel carcinoma umano dell'ovaio e del colon-retto; determinazione delle attività di enzimi coinvolti nei *pathways* di biosintesi e catabolismo della fosfatidilcolina (PC), come base per lo sviluppo di metodi innovativi di *imaging* non-invasivo *in vivo* (spettroscopia MR localizzata e tomografia a emissione di positroni (PET)).
- Studi sulla biologia dell'enzima fosfolipasi C del ciclo della fosfatidilcolina (PC-PLC). In particolare sono stati analizzati:
  - Il ruolo della PC-PLC nel macchinario litico di cellule in sottopopolazioni linfocitarie citolitiche.
  - Il coinvolgimento della PC-PLC nella regolazione dell'espressione del CD16 e seguente trasduzione del segnale che porta, in cellule NK umane, all'attivazione del macchinario citolitico mediato da anticorpi.
  - La over-espressione dell'enzima PC-PLC sulla superficie esterna della membrana plasmatica di cellule del carcinoma ovarico umano.
  - Il ruolo funzionale dell'enzima PC-PLC sulla espressione del recettore ErbB2 in cellule di carcinoma mammario umano.
  - Il ruolo della PC-PLC nella produzione di CCL2 indotta da gp120 nel macrofago umano.
- Valutazione del significato di parametri RM come fattori di diagnosi e follow up terapeutico in modelli preclinici di tumori umani o murini impiantati nel topo con particolare riguardo a:
  - Monitoraggio non invasivo del pH extracellulare e intracellulare in un modello di melanoma umano in topi SCID in relazione alla risposta del tumore a un inibitore delle pompe protoniche (omeprazolo). In collaborazione con il Reparto di Farmacogenetica, Farmacoresistenza e Terapie Sperimentali, Dip. FARM.
  - Valutazione del significato di parametri RM in relazione alla crescita di un tumore sperimentale (*Lewis lung* carcinoma in topi C57Bl/6J) e alla risposta al trattamento con un farmaco innovativo, ST-DS2323, capostipite di una serie di composti che mostrano un'attività di inibizione della  $\beta$ -ossidazione mitocondriale attraverso l'azione di blocco di un enzima specifico. In collaborazione con la Direzione Scientifica della Sigma Tau SpA.
  - Caratterizzazione mediante *imaging* e spettroscopia  $^1\text{H}$  RM localizzata *in vivo* di due modelli di tumore ovarico umano, ottenuti mediante impianto sottocutaneo di cellule OVCA432 e SKOV3 in topi SCID. In collaborazione con il Reparto di Immunoterapia Sperimentale, Dip. BCN.

Nel campo della diagnostica oncologica, è proseguito uno studio multicentrico non-randomizzato, iniziato nel 2000 e coordinato dall'ISS a livello nazionale, volto a definire il ruolo dell'*imaging* RM nella diagnosi precoce del carcinoma mammario in soggetti ad alto

rischio genetico. È stato inoltre condotto uno studio combinato di analisi spettrali 1H MRS *in vivo* su pazienti affette da carcinoma mammario e analisi *ex vivo* basate sulla tecnica dell'angolo magico (1H MAS-MRS) su campioni biotici delle stesse lesioni, in relazione alla caratterizzazione istopatologica e morfologica di tali reperti. In collaborazione con il Policlinico San Donato Milanese (Prof. F. Sardanelli).

Nel settore delle malattie neurodegenerative sono state effettuate ricerche nell'ambito delle seguenti tematiche:

- Identificazione e valutazione di parametri RM come indicatori di evoluzione patologica nell'encefalopatia spongiforme (Progetto "EU Prion MR Diagnostic").
- Caratterizzazione mediante spettroscopia MRS *in vivo* degli effetti metabolici indotti in diverse aree cerebrali nel ratto adulto, a seguito di esposizione ad un cannabinoide (URB597) durante l'adolescenza. In collaborazione con il Reparto di Neuroscienze Comportamentali, Dip. BCN.
- Messa a punto di tecniche di *imaging* RM farmacologico. Questo tipo di analisi (che consente l'identificazione delle aree cerebrali attivate da un farmaco) è stato applicato allo studio della risposta a metilfenidato (farmaco di elezione nel trattamento di sindromi da ADHD) in ratti adolescenti e adulti. In collaborazione con il Reparto di Neuroscienze Comportamentali, Dip. BCN.

Inoltre, utilizzando tecnologie RM ad altissimo campo (16.4 T) è stato completato uno studio sulla struttura di b-glucani di *C. albicans* ad attività immunomodulatoria (in collaborazione con il Dip. MIPI).

Studi in collaborazione con vari gruppi di ricerca (Dipartimenti BCN, MIPI, EOMM) sono stati focalizzati sul traffico cellulare di segnali, molecole e organelli citoplasmatici e loro relazione con componenti del citoscheletro, a seguito di attivazione recettoriale o di contatti intercellulari con bersagli sensibili.

Infine, si è concluso uno studio sulla localizzazione cellulare e presentazione di COA-1, un nuovo antigene associato con tumore del colon-retto che può indurre risposte immuni ristrette a MHC-classe II. In collaborazione con il Reparto di Immunoterapia Sperimentale, Dip. BCN.

In relazione alle problematiche di sicurezza relative all'impiego sul territorio nazionale di apparecchiature RM in campo clinico-diagnostico, presso il Reparto sono state svolte le seguenti attività di ricerca e di consulenza tecnico-scientifica:

- Messa a punto e validazione di un nuovo metodo per la valutazione quantitativa dell'interazione del campo magnetico con dispositivi cardiovascolari (valvole cardiache e stent). In collaborazione con il Reparto di Bioingegneria Cardiovascolare, Dipartimento TESA.
- Pareri in materia di autorizzazione all'uso diagnostico di apparecchiature a campi magnetici superiori a 2T (Ministero della Salute e CSS).

## Reparto Immunoregolazione

Il reparto di Immunoregolazione svolge attività di ricerca e di consulenza. La ricerca prevede lo svolgimento di progetti di studio sui meccanismi della risposta immune ad agenti infettivi, sui meccanismi della risposta immune ai tumori, per la definizione di nuove strategie terapeutiche contro infezioni virali e tumori con particolare riferimento ai vaccini e ai meccanismi di potenziamento della loro efficacia. L'attività di consulenza viene svolta nell'ambito della valutazione di nuovi protocolli terapeutici basati su terapia genica e terapia cellulare.

Nel corso del 2006 sono state svolte le seguenti attività

- *Coordinamento del progetto di ricerca finalizzata “ Sviluppo di nuove strategie di immunoterapia e terapie combinate contro i tumori”.*

Lo studio clinico di fase I-II per la valutazione dell'efficacia di una vaccinazione contro antigeni di melanoma in associazione a chemioterapia si è concluso. L'analisi dei parametri ematochimici e immunologici ha mostrato un beneficio del pretrattamento con il chemioterapico, evidenziando anche una maggiore efficacia in termini di tempo libero da malattia e di sopravvivenza.

- *Studio della combinazione di chemioterapia e immunoterapia in modelli animali.*  
Questo progetto di ricerca preclinica ha fornito ulteriori indicazioni sui meccanismi del sinergismo della combinazione di chemioterapici e immunoterapia utili per il disegno di nuove strategie terapeutiche in pazienti oncologici.

- *Studio dell'effetto di interferon di tipo I (IFN) come adiuvante nella vaccinazione contro antigeni virali e tumorali.*

Gli studi conclusi nell'anno in corso, nell'ambito di un progetto di ricerca finalizzata 1%, hanno dimostrato che l'attività immunoadiuvante di IFN alfa si esplica anche nelle vaccinazioni mucosali e conferisce nuove potenzialità a vaccini altrimenti scarsamente efficaci.

- *Studio dell'immunità innata nella vaccinazione tubercolare di neonati e bambini.*  
Nell'ambito di questo progetto europeo sono in corso di studio i meccanismi di controllo del differenziamento e della maturazione delle cellule dendritiche in età neonatale sia nell'uomo che nel topo.

- *Studi sull'interazione reciproca tra cellule dendritiche e linfociti T  $\gamma\delta$*   
È stata dimostrata l'esistenza di un circuito attivatorio bi-direzionale tra cellule dendritiche (DC) generate da monociti e linfociti T  $\gamma\delta$  autologhi, mediato da fattori solubili e molecole co-stimolatorie. Tale *cross-talk* si è rivelato funzionante in seguito a stimolazione delle cellule T  $\gamma\delta$  con particolari classi di fosfoantigeni.

- *Studi sugli effetti immunomodulatori di HIV-1 e della sua glicoproteina di superficie gp120 su macrofagi e DC.*

Gli studi precedentemente condotti sugli effetti immunomodulatori della gp120 di HIV-1 in monociti/macrofagi e DC sono stati estesi alla caratterizzazione delle vie di trasduzione del segnale attivate dalla sua interazione con recettori e corecettori per HIV-1 in queste cellule. In particolare, abbiamo studiato i segnali che regolano l'espressione della chemochina CCL2 in macrofagi, e di CCL1 durante il differenziamento di monociti in macrofagi o DC. Una caratterizzazione preliminare dei segnali che mediano tale secrezione indica un coinvolgimento diretto di co-recettori per HIV-1, ma non del CD4, e suggeriscono che la fosfolipasi C e membri della famiglia delle MAP chinasi giocano un ruolo importante, tipo cellulare specifico, in questo fenomeno. Inoltre, abbiamo osservato che in DC la produzione di CCL2 è regolata in maniera peculiare da alcuni ligandi dei recettori Toll (TLR). Infatti, mentre sia l'LPS (il ligando del TLR4) che l'R-848/Resiquimod (il ligando di TLR7/8) sono in grado di indurre la secrezione di CCL2, la combinazione dei 2 ligandi è fortemente inibitoria. Tale effetto sembra essere specifico della CCL2 poiché per altri fattori solubili, quali ad esempio l'IL-12, la combinazione LPS/R848 ne potenzia la secrezione. Sono in corso studi atti a determinare i meccanismi che regolano positivamente e negativamente l'attività di TLR in DC e macrofagi, così come i bersagli cellulari coinvolti.

- *Studi sui fattori coinvolti nel differenziamento e attivazione di DC.*  
Gli studi svolti hanno dimostrato che l'espressione della catena  $\alpha$  del recettore per il GM-CSF controlla la generazione di DC dotate di particolari caratteristiche fenotipiche e



funzionali. Tali risultati indicano che il GM-CSF svolge un ruolo importante nel differenziamento dei monociti in DC che non è ristretto alla sua attività come fattore di sopravvivenza.

– *Studi sugli effetti immunomodulatori della lattoferrina bovina.*

In un modello di macrofagi peritoneali murini abbiamo saggiato la capacità della lattoferrina bovina di modulare la risposta di queste cellule all'infezione virale. Tali studi hanno dimostrato che la lattoferrina promuove l'espressione di IFN di tipo I che a sua volta è responsabile dell'induzione di stato antivirale contro il virus della stomatite vescicolare e dell'aumentata espressione di antigeni di istocompatibilità. Abbiamo inoltre dimostrato che nell'attività immunomodulante della lattoferrina intervengono meccanismi sia dipendenti che indipendenti dalla sua interazione con l'LPS.

– *Studi sull'utilizzo della tecnologia degli RNA interferenti nella modulazione della risposta immune.*

In questo ambito, abbiamo condotto studi atti a determinare le condizioni ottimali per la trasduzione transitoria, mediante lipidi cationici, o stabile utilizzando vettori lentivirali, di monociti e DC con RNA interferenti, in grado di silenziare in modo specifico geni selezionati coinvolti nel differenziamento/attivazione di DC.

– *Progetto Microarrays.* Laboratorio di Ricerca Interdipartimentale dei *Microarrays* (LARIM). Le attività in questo ambito sono state finalizzate per raggiungere tre obiettivi principali:

- Completare l'allestimento del LARIM e validare le metodologie acquisite per l'avvio a pieno regime delle attività sperimentali. A questo fine sono stati stampati *chips* con 34,580 70mer oligos della banca genomica umana della Operon Version 3.0. Sono stati quindi effettuati quindi una serie di esperimenti per validare i *chips*. Ulteriori esperimenti di validazione sono in corso. A breve si prevede di disporre della piattaforma completamente validata.
- Utilizzare la tecnologia dei *microarrays* in progetti di ricerca di base e preclinica. Sono stati effettuati studi di analisi dell'espressione genica nell'ambito dei seguenti progetti: i) analisi dell'espressione genica di IFN-DC *versus* IL-4-DC; ii) studio dell'attività dell'ABACAVIR in PC12 *cell line*; iii) analisi dell'attività precoce di IFN di tipo I su cellule dendritiche di topi IFNAR-KO e WT; iv) studio della modulazione genica in cellule dendritiche derivate dal midollo di topi IRF-8-KO.

Nell'ambito delle attività del LARIM, il personale coinvolto ha trascorso periodi formativi presso laboratori altamente specializzati in cui la tecnologia dei *microarray* viene correntemente utilizzata e applicata in campo scientifico-clinico (es. NIH, Maryland, USA) per acquisire e migliorare i principi alla base della tecnologia necessari per lo sviluppo di progetti innovativi, come l'allestimento di piattaforme di *microarray* per l'analisi di SNPs (*single nucleotide polymorphisms*).

– *Progetto BORIS.*

*Brother of the Regulator of Imprinted Sites* (BORIS) è un gene *cancer testis* di nuova identificazione. Recentemente è stato riportato che l'espressione di importanti antigeni tumorali, quali MAGE-A1 e NY-ESO-1, possono essere controllati da BORIS. Gli esperimenti condotti nell'ambito di questo progetto sono stati indirizzati ad identificare l'immunogenicità del peptide BORIS8-17, HLA-A(\*)02.01-ristretto e hanno evidenziato che una risposta BORIS-specifica CD8+ T può essere indotta *in vivo* in topi transgenici per HLA-A(\*)02.01 e *in vitro* in donatori HLA-A(\*)02.01 sani. In conclusione, i dati raccolti indicano BORIS come un nuovo candidato per il disegno di strategie vaccinali da utilizzare in pazienti positivi per BORIS.

- *Progetto IRF-8.*  
Nell'ambito degli studi sul ruolo di IRF-8 nel differenziamento e nell'attività funzionale di cellule dendritiche la ricerca scientifica svolta è stata così articolata: i) analisi del ruolo di IRF-8 nel controllo dell'*uptake* di antigeni in cellule dendritiche e loro presentazione a linfociti CD4+ e CD8+; ii) Studio del ruolo di IRF-8 sul *cross-talk* tra cellule dendritiche e cellule T regolatorie.
- *Progetto IRF-1.*  
Questo progetto è stato finalizzato allo studio del ruolo del fattore di trascrizione IRF-1 nel differenziamento e nell'attività funzionale di cellule dendritiche e cellule T regolatorie avvalendosi del modello dei topi IRF-1-KO.
- *Immunoterapia dell'infezione da HIV-1 basata sull'uso di cellule dendritiche autologhe generate da monociti coltivati in presenza di IFN-alfa.*  
Durante quest'ultimo anno, sono stati condotti una serie di esperimenti *in vitro* e nel modello *hu-PBL-SCID mouse*, comparando l'efficacia di differenti tipi di DC *pulsate* con il virus HIV-1 inattivato (AT-2-HIV-1) nell'indurre una risposta immune umorale e cellulare primaria contro antigeni di HIV-1. In particolare, è stato dimostrato che le IFN-DC sono superiori alle DC generate in presenza di IL-4 e GM-CSF e successivamente stimulate con CD40-L nell'indurre *cross-priming* di linfociti CD8+ contro antigeni esogeni di HIV-1 quando inoculate in topi *hu-PBL-SCID*

## Reparto Immunoterapia sperimentale

L'attività del Reparto è finalizzata all'attivazione di sperimentazioni cliniche innovative nel settore nell'immunoterapia, intervenendo in diverse fasi cruciali, quali:

- la preparazione di protocolli clinici basati su ricerche sviluppate in ISS;
- il coordinamento di studi multicentrici;
- la preparazione di reagenti speciali per uso clinico;
- lo sviluppo e l'implementazione di metodiche di monitoraggio immunologico nel contesto di trial clinici nel settore dell'immunoterapia.

Le attività svolte nel 2006, possono essere così sintetizzate.

- *Attività di ricerca preclinica*
  - Immunoterapia delle infezioni da HIV. Studi preclinici per la valutazione dell'efficienza di cellule dendritiche generate in presenza di IFN-alfa (IFN-DC) nell'indurre *cross-priming* di linfociti T CD8+ contro antigeni esogeni di HIV-1 (Lapenta *et al.*, 2006).
  - Valutazione della rilevanza immunologica dell'antigene COA-1 nella risposta linfocitaria T anti-tumore in pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico (manoscritto in preparazione).
  - Verifica della localizzazione e del processamento differenziale dell'antigene COA-1 in cellule normali o tumorali.
- *Attività di ricerca clinica*
  - Progetto dimostrativo “*Evaluation of the adjuvant activity of IFN-alfa in vaccination strategies against HBV*” (UE V PQ): completamento degli studi clinici e analisi dei dati (due manoscritti in preparazione).
  - Studio clinico per la valutazione dell'attività adiuvante di IFN-alfa nella vaccinazione di pazienti di melanoma (Di Pucchio *et al.*, 2006).

- Attività relative al completamento dello “Studio clinico per la valutazione delle interazioni tra chemioterapia e immunoterapia di pazienti affetti da melanoma”. (Manoscritto in preparazione).
- *Attività di ricerca e sviluppo*
  - Definizione di procedure GMP per la preparazione di IFN-DC e comparazione di IFN-DC e DC di riferimento (Progetto UE “*Dendritophages*” coordinato da IDM - VI PQ).
- *Attività brevettuale*
  - Attività finalizzata alla registrazione o prosecuzione/estensione di brevetti, riguardanti: un nuovo antigene associato al carcinoma del colon-retto (US 60/512,040- PCT/EP2004/12087).
- *Attività di coordinamento e organizzazione di convegni*
  - Convegno “*Immunotherapy of cancer: challenges and needs*” (ISS, 24-25 maggio 2006).
  - Progetto UE “*Feasibility Study for Coordination of National Cancer Research Activities*” (EUROCAN+PLUS) (VI PQ), coordinato da IARC.
  - Preparazione di documenti *consensus* su aspetti critici riguardo a vaccini preventivi e terapeutici e bioterapie contro il cancro.
  - Organizzazione del workshop internazionale “*Needs and Perspectives for the Implementation of Clinical Research on Biotherapy, Immunotherapy and Immune Prevention of Cancer*” (ISS, Roma 23 maggio, 2006).

Attivazione dell’officina farmaceutica “FaBioCell”. Realizzazione dell’area di produzione in accordo alle GMP. Elaborazione di un programma di convalida della struttura. Esecuzione delle qualifiche di impianti e attrezzature e preparazione della documentazione per la richiesta all’AIFA di autorizzazione alla produzione di farmaci cellulari. Nomina del Direttore Tecnico, a seguito di idoneità ottenuta dall’AIFA. (Per ulteriori informazioni, si veda la relazione sul Progetto speciale “FaBioCell”).

## Reparto Malattie rare

Il reparto Malattie Rare ha svolto e svolge, attraverso il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR), attività correlate alle malattie rare e farmaci orfani, sia a livello nazionale che internazionale.

In particolare, il Centro Nazionale Malattie Rare svolge le seguenti attività:

- Attività di ricerca: il CNMR è impegnato nella ricerca nell’ambito della genetica umana e da anni si è focalizzato sullo studio di alterazioni genetiche in tumori rari (mesoteliomi, tumori del pancreas, linfomi maligni). Recentemente si è consolidata la collaborazione con i *National Institutes of Health* (USA) nell’ambito del Programma “Malattie Rare, accordi Italia-Usa” e sono stati sviluppati progetti di ricerca su selezionate patologie rare (es. sindrome di Nijmegen) e tumori rari (es. tumori delle ghiandole salivari, feocromocitomi e paragangliomi, epatoblastoma). Per lo studio di queste patologie vengono utilizzate metodologie di citogenetica molecolare, per l’analisi delle alterazioni cromosomiche, e di genetica molecolare, per l’analisi dettagliata di geni coinvolti nella regolazione del ciclo cellulare e nel mantenimento della stabilità genomica.
- Sorveglianza epidemiologica attraverso il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR): gli obiettivi del RNMR (art. 3 del DM 279/2001) sono rappresentati dalla produzione di stime epidemiologiche (prevalenza/incidenza) sulle malattie rare per la programmazione, realizzazione e valutazione di interventi di sanità pubblica. Attraverso la collaborazione

con Centri o Presidi regionali, le attività sono volte a supportare la ricerca sui meccanismi patogenetici, eziologici e in ambito clinico e sono incentrate sulla raccolta dei dati di incidenza di malattie rare, attività iniziata nel 2001.

Ad oggi il Registro Nazionale delle Malattie Rare contiene 2939 schede di arruolamento per circa 653 diverse entità nosologiche comunicate dai centri regionali che collaborano con il registro. È stato recentemente realizzato un nuovo software (<http://www.iss.it/cnrmr>), che permette un trattamento dei dati facilitato da parte dei compilatori e dei gestori a livello regionale, con la possibilità da parte di questi di elaborare i dati e produrre rapporti.

I dati del RNMR sono stati utilizzati per le attività svolte nell'ambito del Tavolo Interregionale per le Malattie Rare in Conferenza Stato-Regioni per l'aggiornamento dell'allegato 1 del DM 279/2001.

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.

- Prevenzione primaria di difetti congeniti mediante acido folico nel 2004 è stato istituito presso l'ISS il “*Network* Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria di Difetti Congeniti”. Ad oggi, hanno aderito al *Network* 162 strutture pubbliche e private (organizzate in Gruppi di lavoro su diversi argomenti che includono aspetti inerenti la ricerca, l'assistenza, la diffusione dell'informazione). Il *Network* ha elaborato e approvato la Raccomandazione per l'uso periconcezionale dell'AF “Raccomandazione per la riduzione del rischio di difetti congeniti” e sta provvedendo alla sua diffusione su tutto il territorio nazionale. Recentemente, il CNMR unitamente ai Registri regionali delle Malformazioni congenite, ha elaborato il Rapporto ISTISAN “Registro Nazionale Malattie Rare: malformazioni congenite e acido folico” (06/34, 2006) che fornisce una revisione delle evidenze scientifiche disponibili in letteratura sull'efficacia dell'acido folico nella prevenzione di difetti congeniti e possibili strategie di sanità pubblica. Inoltre, ha elaborato in collaborazione con INRAN e la rete dei servizi SIAN (SIANET) una brochure informativa dal titolo “Raccomandazione per la riduzione del rischio di difetti congeniti”; questa sarà utilizzata nei mesi aprile-giugno 2007 per la realizzazione di un progetto pilota rivolto alle scuole medie superiori e inteso a sensibilizzare gli adolescenti sulle tematiche inerenti i difetti congeniti.
- *Network of public health institution on rare diseases* – NEPHIRD: nell'ambito di questo progetto, finanziato dalla Commissione Europea e coordinato dal CNMR, è stata effettuata una revisione sistematica degli studi epidemiologici a livello europeo (*myasthenia gravis* e CDLS) per confrontare stime di incidenza e/o prevalenza. È stata condotta un'indagine sulla qualità e accessibilità dei servizi socio-sanitari (MG, NF1, RS e PWS) in diversi Paesi europei. È stata valutata la qualità di vita in pazienti affetti da NF1, PWS e MG in Italia e Svezia. I principali risultati prodotti nell'ambito di NEPHIRD sono stati presentati e discussi nell'ambito della recente Conferenza Internazionale “Malattie rare e farmaci orfani”, organizzata dal CNMR (ISS, 18-23 settembre 2006).
- Elaborazione di linee guida: gli obiettivi principali del programma sono rappresentati dalla realizzazione di linee guida per protocolli diagnostico-terapeutici per malattie rare selezionate in grado di rappresentare modelli applicabili alla generalità delle malattie rare. Ad oggi il CNMR è attivo nella realizzazione di linee guida per la sindrome di Down e per la emiplegia alternante. Per la realizzazione di entrambe le linee guida, il CNMR ha attivato specifici gruppi di lavoro multidisciplinari (operatori sanitari, associazioni di

pazienti, ecc.) e costruito specifici strumenti informatici per la gestione dei dati raccolti per giungere alla elaborazione di documenti di consenso.

- Sensibilità chimica-multipla: A causa della mancanza di una definizione di caso e di percorsi diagnostico-terapeutici condivisi dalla comunità scientifica sulla sensibilità chimica multipla (complessa sindrome caratterizzata da una serie di segni e sintomi ad eziopatogenesi non ben definita), le Regioni, il Ministero della Salute hanno richiesto al CNMR di attivare un Gruppo di lavoro *ad hoc* per giungere a una definizione di caso condivisa e possibilmente alla proposta di protocolli diagnostico-terapeutici. Il CNMR ha condotto le seguenti attività:
  - raccolta della letteratura;
  - suddivisione delle voci bibliografiche nei seguenti settori;
  - analisi del materiale bibliografico;
  - elaborazione di un documento di sintesi;
  - realizzazione di un sito web riservato ai componenti del gruppo di lavoro (<http://www.cnmr.iss.it/scm/admin/home.asp>)
- Assicurazione di qualità e standardizzazione dei test genetici: il progetto, operativo sin dal 2001 e coordinato dal CNMR, coinvolge, su partecipazione volontaria, laboratori pubblici italiani che eseguono test diagnostici di genetica molecolare (per Fibrosi Cistica, Beta Talassemia, Sindrome dell'X-Fragile, Poliposi Adenomatosa del Colon), e citogenetica (diagnosi prenatale, postnatale costituzionale e oncologica). Ad oggi sono stati eseguiti cinque programmi di controllo, uno per ciascun anno e coinvolge 80 laboratori partecipanti dal 2001 al 2006, distribuiti su tutto il territorio nazionale. Ai laboratori partecipanti al controllo esterno di qualità per la genetica molecolare il CNMR invia aliquote di DNA validato, accompagnate da informazioni tecniche e cliniche. Per la citogenetica i laboratori inviano all'ISS immagini di metafasi e cariotipi, insieme al referto originale di un caso analizzato in diagnosi prenatale, e/o postnatale e/o oncologica. Si è completato il quinto turno di controllo e il CNMR sta provvedendo alla organizzazione del workshop annuale (maggio 2007) al quale parteciperanno i responsabili e i coordinatori del progetto, esperti nazionali e internazionali (EMQN) e tutti i laboratori partecipanti.

Nell'ambito dell'assicurazione di qualità dei test genetici, il CNMR collabora attivamente nel processo di armonizzazione internazionale con la *Organization for Economic Co-Operation and Development* (OECD), l'*European Commission* (EC) e con il *Network* di eccellenza Eurogentest.

Nel biennio 2004-2006 il CNMR è stato partner del progetto Europeo "*EQUAL: Multi-National External Quality Assay (EQA) programmes in Clinical Molecular Diagnostic based on Performance and Interpretation of PCR assay methods including dissemination and training*"; tale progetto si è basato su attività di Controllo Esterno di Qualità in PCR qualitativa (EQUAL-qual), quantitativa (EQUAL-quant) e sequenziamento (EQUAL-seq), al fine di individuare e indicare le cause degli errori nell'esecuzione dei test e, quindi, di migliorare la qualità nell'uso delle metodologie eseguite nei laboratori di diagnostica molecolare. Nell'ambito di questo progetto abbiamo collaborato nell'attività EQUAL-qual e nell'organizzazione di un corso teorico-pratico svolto presso il nostro Istituto.

- Attività riguardante i farmaci orfani: il CNMR partecipa alle attività del Comitato per la Designazione dei Prodotti Medicinali Orfani (COMP) che, in seno all'Agenzia Europea di Valutazione dei Medicinali (EMA), ha principalmente il compito di esaminare le domande per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano. Inoltre, il CNMR ha attivato il Registro Nazionale Farmaci Orfani per realizzare un sistema sorveglianza post-marketing per i farmaci orfani autorizzati dall'EMA e rimborsati dal Sistema Sanitario

Nazionale (SSN). A tal fine, il Registro predispose, raccoglie, verifica ed analizza le schede sulla diagnosi e sul follow up, inclusi gli effetti avversi, dei pazienti in trattamento con tali farmaci.

Il CNMR partecipa al *Network* di eccellenza “*Task Force in Europe for Drug Development for the Young (Teddy)*” per sviluppare e diffondere documenti e linee guida sui medicinali per malattie rare nei bambini. In questo ambito il CNMR ha recentemente organizzato, un Workshop internazionale su “*Epidemiological methods to define incidence, prevalence and mortality of rare diseases affecting the young*” al fine di elaborare strategie per la raccolta di dati epidemiologici validi sulle malattie rare.

- Formazione degli operatori sanitari, informazione ai cittadini l’attività di formazione rivolta a ricercatori e operatori socio-sanitari, si realizza attraverso Corsi, Workshop, Convegni e Congressi nazionali e internazionali. I temi trattati, per specifici gruppi di malattie, sono relativi a recenti progressi nella ricerca scientifica, sanità pubblica e attività clinico-assistenziali. L’attività di informazione ai cittadini è svolta attraverso la realizzazione e diffusione di documenti divulgativi.

Dal 2006 il CNMR ha attivato il Servizio Informazioni, con operatori e risorse dedicate, che forniscono informazioni a medici, cittadini, ecc.

- Collaborazione con le associazioni dei pazienti: il CNMR svolge diverse attività in collaborazione con le associazioni di pazienti, quale la realizzazione nel sito web [www.iss.it/cnmr](http://www.iss.it/cnmr) di una sezione dedicata alle associazioni di pazienti all’interno della quale è disponibile un database contenente informazioni utili su associazioni nazionali e internazionali (indirizzi web, recapiti, ecc.). Inoltre, ha realizzato progetti di ricerca scientifica sull’accessibilità e qualità dei servizi sanitari.
- Medicina narrativa: il nostro Centro ha avviato, in collaborazione con un gruppo di Associazioni, il progetto “Malattie Rare e Medicina Narrativa” che prevede la raccolta di “storie di malattia” come modo per comprendere le persone nel proprio contesto, mettere a fuoco bisogni e nuove strategie di intervento e promuovere una cultura di partecipazione nei soggetti coinvolti dalle malattie rare. Al momento sono pervenute un totale di 63 storie e 5 disegni.
- Collaborazioni internazionali: il CNMR collabora attivamente sulle tematiche inerenti le MR e i farmaci orfani a livello europeo con:
  - “*Rare Disease Task Force*”, istituita dal 2004 dalla Commissione Europea; EMEA, attraverso la partecipazione al COMP;
  - i Paesi europei partecipanti al progetto NEPHIRD (*network* europeo di istituzioni pubbliche impegnate sulle malattie rare): è un progetto finanziato dalla Commissione Europea, coordinato dal CNMR, per la condivisione di esperienze e strategie di sanità pubblica;
  - E-Rare (un *network* di istituzioni pubbliche europee finanziate dalla Commissione Europea per sviluppare programmi di ricerca transnazionali sulle MR).

A livello internazionale collabora con: *Office for Rare Diseases* (NIH-USA), *Office of Orphan Products Development* (FDA-USA), Organizzazione Mondiale della Sanità e OECD.

- E-Rare: E-Rare è un *network* di nove partner, istituzioni pubbliche o di ricerca, responsabili dello sviluppo o gestione di programmi di ricerca sulle malattie rare in otto diversi Paesi. L’obiettivo generale di E-Rare è quello di ottimizzare la ricerca sulle malattie rare creando possibilità per promuovere la collaborazione tra diversi ricercatori/clinici e tra diversi istituti in ambito europeo. In particolare, gli obiettivi prevedono l’instaurazione di collaborazioni tra diversi Paesi/partner; la limitazione della frammentazione nel campo della ricerca sulle malattie rare e la promozione di approcci

multidisciplinari; l'armonizzazione e la coordinazione dei diversi programmi di ricerca nei Paesi partecipanti al progetto; lo sviluppo e la promozione di politiche e priorità di ricerca comuni; l'aumento della competitività dell'Europa, rispetto ad altri Paesi del mondo, relativamente alla ricerca su malattie rare. Il CNMR è responsabile del *Work Package "Survey on national programmes and strengthening the knowledge on rare diseases programmes"*. In questo contesto ha condotto un *survey* sui diversi programmi di ricerca in ciascun Paese partner del progetto e, nei prossimi anni, sarà impegnato nella valutazione di programmi di ricerca in Paesi al di fuori della CE (Canada, USA, Giappone e Australia).

- Il sito web: le attività del CNMR sono descritte nel sito [www.iss.it/cnmr](http://www.iss.it/cnmr), il cui obiettivo principale è di fornire elementi informativi sulle malattie rare e i farmaci orfani, realizzando un canale interattivo tra ricercatori, operatori sanitari, istituzioni e Associazioni dei pazienti e familiari.

### **Reparto Metabolismo ed endocrinologia molecolare e cellulare**

L'attività di ricerca del Reparto è stata diretta allo studio dei meccanismi biochimici, molecolari e cellulari coinvolti nell'eziopatogenesi di alcune malattie dello sviluppo e di patologie endocrino-metaboliche di particolare rilievo socio-sanitario. In particolare sono state sviluppate le seguenti tematiche:

- Cause molecolari della sindrome di Noonan (SN) e di alcune malattie dello sviluppo ad essa correlate. Gli studi hanno condotto all'identificazione dei geni KRAS e SOS1 quali nuovi geni-malattia della SN. Queste scoperte hanno individuato nella disregolazione della via di trasduzione del segnale promosso dalle proteine RAS il meccanismo patogenico di questa malattia dello sviluppo. Gli studi genetico-molecolari, biochimici e di *modeling* molecolare condotti su PTPN11, il gene mutato più frequentemente nella SN, hanno inoltre fornito importanti informazioni sulla prevalenza, sulle relazioni genotipo-fenotipo e sulla diversità di queste mutazioni, e sul loro ruolo funzionale. Questi studi hanno inoltre consentito di delineare la rilevanza clinica e biologica di una classe di mutazioni somatiche dello stesso gene con ruolo oncogenico. L'attività di ricerca è stata infine rivolta alla caratterizzazione molecolare della sindrome di Costello, una malattia dello sviluppo clinicamente correlata alla SN, e all'analisi dell'origine parentale e dello spettro fenotipico delle mutazioni del gene HRAS.
- Basi molecolari dell'ipotiroidismo congenito (IC). I primi risultati di queste ricerche suggeriscono che mutazioni a carico di geni della famiglia NKX2 siano coinvolte nella patogenesi dell'IC. È inoltre proseguita l'attività di raccolta di materiale biologico per la creazione di una banca del DNA per questa patologia.
- Per ciò che riguarda lo studio dell'ipofunzione tiroidea, l'attività di ricerca ha riguardato fondamentalmente: i) lo studio dell'eziologia dell'IC che ha portato all'identificazione di aree ad altissima incidenza diffuse su tutto il territorio nazionale, suggerendo il ruolo importante che i fattori di rischio ambientali (es. carenza nutrizionale di iodio) possono svolgere nell'eziologia della patologia; ii) lo studio degli effetti sulla funzione tiroidea dell'esposizione ad "interferenti endocrini" i cui risultati preliminari, ottenuti in modelli murini, hanno dimostrato l'azione tireostatica di pesticidi organofosforici con importanti implicazioni per la salute umana; iii) l'avanzamento di studi finalizzati a stabilire il ruolo degli autoanticorpi organo-specifici e delle cellule T regolatorie nelle malattie endocrine su base autoimmune ad elevato impatto socio-sanitario (tiroidite e diabete tipo1).

- L'attività di ricerca sui meccanismi delle complicanze vascolari del diabete ha seguito diverse linee di studio sul ruolo del metabolismo del glucosio in eccesso: i) sulle lesioni vascolari aterosclerotiche e renali, dimostrando che la dislipidemia induce danno vascolare attraverso i prodotti avanzati della glicazione e che il danno glomerulare è legato al sistema TGF- $\beta$  /GLUT1; ii) sulle interazioni neurogliali-vascolari nella retinopatia diabetica, l'alto glucosio attiva il sistema renina-angiotensina neuro-gliale, che potrebbe a sua volta mediare il danno microvascolare; iii) sulla funzione preadipocitaria, l'alto glucosio modifica mediatori che regolano il rimodellamento della massa grassa. È in corso una collaborazione con il CNEPS che coordina il progetto IGEA sull'applicazione del modello di gestione integrata nel diabete tipo 2, con la partecipazione alla commissione che stabilirà le linee guida di riferimento nazionale per l'attuazione del piano di prevenzione nazionale.

Infine, l'attività istituzionale ha riguardato i due registri afferenti al Reparto il Registro degli Assuntori dell'Ormone della Crescita e il Registro Nazionale degli Ipotiroidi Congeniti (RNIC). Per il primo, nel corso del 2006 sono state organizzate riunioni di lavoro finalizzate all'attuazione della piattaforma informatica relativa alle segnalazioni delle prescrizioni di ormone somatotropo. L'attività relativa al RNIC ha riguardato la sorveglianza della patologia sull'intero territorio nazionale e l'attività di ricerca relativa a studi di tipo eziologico. Per entrambi i Registri sono stati organizzati workshop in cui sono intervenuti i Centri operanti sul territorio nazionale.

### **Reparto Neurobiologia molecolare**

Nel corso dell'anno 2006 sono proseguiti gli studi sul ruolo funzionale del complesso di proteine associate alla distrofina (DPC) nel sistema nervoso, nell'ipotesi di un suo possibile coinvolgimento in disfunzioni neuronali e nel deficit cognitivo che spesso si riscontra associato a distrofie muscolari. In particolare, sono state identificate e caratterizzate a livello biochimico e cellulare le interazioni della distrobrevina, un componente del DPC, con: i) la subunità regolatoria della proteina chinasi A (PKA) permettendo di evidenziare un nuovo ruolo della distrobrevina come AKAP (*A Kinase Anchoring Protein*), in grado di organizzare chinasi e fosfatasi e connettere complessi multiproteici di membrana a meccanismi di trasduzione del segnale dipendente da PKA. È stato dimostrato che la fosforilazione della beta-distrobrevina è associata alla regolazione della sua interazione con il motore molecolare chinesina; ii) la pancortina, una proteina coinvolta nello sviluppo e nel differenziamento neuronale, e iii) la disbindina, una proteina presente alla sinapsi, coinvolta nella biogenesi degli organelli e codificata da un gene considerato uno dei geni di suscettibilità per la schizofrenia. I risultati ottenuti indicano che la distrobrevina è una proteina *scaffold* sinaptica che, attraverso una molteplicità d'interazioni molecolari, è in grado di svolgere un ruolo multifunzionale in cellule del sistema nervoso.

Sono stati, inoltre, caratterizzati i determinanti molecolari dell'interazione tra le subunità alfa e beta del distroglicano, il componente del complesso DPC che connette proteine della matrice extracellulare al citoscheletro e la cui espressione è alterata in tumori cerebrali quali il glioblastoma puntiforme.

Nell'ambito dello studio sui modelli *in vitro* delle malattie neurodegenerative, come la malattia di Alzheimer e di Parkinson, è stata studiata la calcitonina, una proteina che ha caratteristiche analoghe alla beta-amiloide nella formazione di aggregati. I risultati indicano che la calcitonina forma oligomeri simili a quelli osservati per beta-amiloide e alfa-sinucleina, e che, in membrane modello, presenta strutture morfologiche caratteristiche di proteine amiloidi. Sono



in corso studi sulle proprietà neurotossiche della calcitonina in colture neuronali. Nel progetto sulle malattie neurodegenerative della retina, oltre a proseguire nello studio sulla biocompatibilità dei sostituti artificiali del vitreo e sulla neuroprotezione da *Curcuma longa*, è stata attivata una collaborazione sulla retinopatia diabetica allo scopo di identificare i meccanismi cellulari patogenetici, e le sostanze inibitrici potenzialmente protettive. In un altro modello sperimentale di neurodegenerazione sono stati studiati gli effetti dell'acido chinolinico, una neurotossina che nel ratto determina un marcato e ben noto danno neurodegenerativo, considerato un modello sperimentale "patogenetico" di corea di Huntington. L'acido chinolinico agisce a livello postsinaptico direttamente sul recettore NMDA, inducendo la formazione del radicale NO $\cdot$ , e potenziando così la risposta eccitotossica. Mediante studi elettrofisiologici e biochimici effettuati su fettine di striato, abbiamo osservato che la fosforilazione in tirosina di una subunità del recettore NMDA, considerata un marker della funzionalità recettoriale glutammatergica, correla con l'attivazione delle chinasi della famiglia di src dipendente dal NO.

Nel proseguimento dello studio sul ruolo della DNA-PK (*DNA-dependent protein kinase*) nella degenerazione neuronale e nella plasticità sinaptica si è osservato, utilizzando fettine di ippocampo di topi di controllo e di topi mutanti per la DNA-PK (topi scid), che i fenomeni di plasticità neuronale sono compromessi nei topi mutati, suggerendo un nuovo ruolo per questa chinasi nell'induzione e nel mantenimento della long-term potentiation (LTP). Sono inoltre proseguiti gli studi in modelli genetici di epilessia con assenze, per chiarire i meccanismi molecolari alla base delle alterazioni funzionali e molecolari del recettore GABAB. Nello studio del ruolo della timosina b4 nel sistema nervoso centrale come agente protettivo e differenziativo sono state utilizzate cellule staminali neurali embrionali di topo indotte mediante vettori lentivirali, a sovraespressione o a riduzione dell'espressione della timosina b4. I risultati indicano che questo peptide ha un ruolo sulla proliferazione delle cellule staminali e modifica l'organizzazione del citoscheletro, influenzando la morfologia cellulare durante il differenziamento.

Mediante tecniche biochimiche, immunologiche e di spettrometria di massa, sono stati identificati i residui di Bcl-2 fosforilati da p38 MAPK. La caratterizzazione del significato biologico di tali eventi ha dimostrato che la fosforilazione di Bcl-2 (S87 e T56) è sempre associata ad una diminuzione dell'attività antiapoptotica della proteina.

## Reparto Neuroscienze comportamentali

Nel 2006 sono proseguiti i vari filoni di ricerca tradizionali del gruppo, che vanno da studi epidemiologici su malattie neuropsichiatriche, in particolare durante lo sviluppo, ad analisi sperimentali degli aspetti che agenti neurotossici (es. clorpirifos e atrazina) esercitano sul normale profilo neuroendocrino e comportamentale.

Lo studio dei fattori di rischio durante le varie fasi dell'adolescenza, ha evidenziato elementi psicobiologici responsabili di pattern comportamentali di accentuata vulnerabilità, per esempio all'assunzione di farmaci di abuso.

Per quanto riguarda l'analisi di fenomeni di stress e *coping*, è stato individuato il ruolo patogenetico esercitato da ambienti caratterizzati da elementi fisici o sociali tali da modificare il sistema nervoso centrale e il comportamento fin nell'individuo adulto. Tali regolazioni di livelli di espressione centrale di neurotrofine giocano un ruolo importante, come evidenziato da alcuni risultati particolarmente promettenti.

Nel complesso, tali studi sono finalizzati, assieme all'analisi fenotipica di ceppi murini mutanti e transgenici, a migliorare le condizioni di benessere psicofisico negli animali da esperimento e, in forma crescente, nelle specie da affezione e da reddito. Sono state condotte regolari attività formative nel settore dell'etologia, della psicobiologia, della psichiatria

biologica e della neuropsichiatria infantile, con un graduale coinvolgimento degli elementi più giovani del Reparto, attivamente impegnati nella diffusione della cultura scientifica e tecnologica a livello nazionale e internazionale.

Sono state elaborate linee guida nazionali e internazionali per la teratologia comportamentale e vari aspetti di bioetica applicata, assieme ad alcuni primi elementi di valutazione e autovalutazione secondo principi scientometrici consolidati.

Il sito istituzionale del Reparto ha preso maggiore consistenza, e si sono intensificate le attività di referaggio e l'espressione di pareri su temi di sanità pubblica sia per le malattie del SNC e del comportamento sia per temi di veterinaria e di conservazione della biodiversità animale.

### **Reparto Patologie neurologiche, degenerative e infiammatorie**

Nel corso del 2006, sono proseguite le attività di ricerca riguardanti:

- Meccanismi immunopatogenetici coinvolti nella sclerosi multipla (SM) mediante analisi neuropatologiche su tessuto cerebrale autoptico da pazienti con SM.
- Sviluppo di approcci terapeutici atti ad interferire con la risposta umorale intratecale in modelli preclinici di SM.
- Patogenesi molecolare di una rara leucodistrofia ad esordio infantile, la leucoencefalopatia megalencefalica con cisti subcorticali.
- Avviato il progetto integrato europeo “*Neuroprotective strategies for multiple sclerosis*” (NeuroproMiSe).
- Individuato un nuovo fenotipo clinico di Malattia di Alzheimer associato alla mutazione sul gene della Presenilina 2 (A85V).
- Allestimento di modelli di animali transgenici, portatori di mutazioni causali per lo sviluppo di approcci terapeutici attraverso l'elaborazione di molecole attive sulla g-secretasi.
- Meccanismi recettoriali coinvolti nella funzionalità e sopravvivenza delle cellule gliali per identificare bersagli farmacologici per il trattamento delle patologie infiammatoria neurodegenerative e demielinizzanti.
- Marcatori di danno infiammatorio e ossidativo in patologie neurologiche infiammatorie del neonato e dell'adulto.
- Ruolo delle interazioni neuroni-glia nei processi di neurogenesi nell'adulto.
- Determinazione quantitativa degli allotipi di PrPTSE che si depositano nel tessuto cerebrale di roditori eterozigoti con scrapie.
- Caratterizzazione di ceppi di TSE umane e animali mediante trasmissione in arvicole.
- Dimostrazione dell'efficacia e della ripetibilità delle alte pressioni/temperature sui materiali di origine bovina.
- Identificazione di PrPTSE nei muscoli di roditori con BSE a tempi precoci dopo l'infezione.
- Sviluppo di un nuovo protocollo per validare i metodi di rimozione degli agenti delle TSE dal sangue.

## Reparto Terapia genica e cellulare

L'attività scientifica del reparto di Terapia genica e cellulare si articola su studi di base concernenti la regolazione della proliferazione e del differenziamento cellulare in cellule primarie umane *in vitro*.

Un settore dell'attività di ricerca del reparto si è focalizzato sullo sviluppo di modelli cellulari per lo studio del differenziamento *in vitro*, in particolare concentrandosi su cellule eritroidi umane primarie e su cellule megacariocitarie (linea cellulare 32DTpo murina, geneticamente omologa ai cloni già descritti eritroidi, mastocitari, granulocitari e macrofagici).

In particolare si è analizzata l'interazione del recettore per l'eritropoietina con i recettori per i glucocorticoidi e per gli estrogeni e della regolazione dei geni dell'emoglobina fetale da parte di nuove classi di inibitori delle HDAC.

Nello stesso tempo è proseguita la caratterizzazione delle implicazioni fisiopatologiche della mutazione GATA<sub>low</sub> nel differenziamento delle cellule staminali murine e nello sviluppo di mielofibrosi nel topo durante l'invecchiamento.

Tali studi si sono focalizzati sui meccanismi fisiopatologici che portano all'insorgenza di mielofibrosi e ai meccanismi legati alla mobilitazione delle cellule staminali emopoietiche.

Inoltre, si è proseguito lo studio dei meccanismi di controllo, da parte della proteina Nef di HIV-1, dell'attività della NADPH ossidasi, un enzima chiave nella sorveglianza immunologica delle cellule fagocitarie. I risultati dimostrano che Nef è in grado con tempi e modalità diverse sia di inibire che di indurre l'attività dell'enzima NADPH ossidasi. Mentre l'inibizione appare mediata da fattori solubili, in particolare l'interleukina-10, l'attivazione sembra invece il risultato di interazioni di Nef con elementi intracellulari della traduzione del segnale capaci di perturbare i normali meccanismi di controllo dell'enzima.

Infine una linea di ricerca sviluppata nel reparto di Terapia genica e cellulare si è focalizzata su studi di caratterizzazione di cellule dendritiche generate da monociti umani in presenza di IFN-alfa (IFN-DC). I risultati hanno evidenziato che le IFN-DC esprimono livelli di molecole coinvolte nel processamento dell'antigene, specificamente delle subunità dell'immunoproteasoma, e nella presentazione di epitopi associata a molecole HLA di classe I più elevati rispetto a quelli espressi da DC immature e paragonabili a quelli riscontrati in DC mature. Inoltre, l'attività proteolitica di proteasomi isolati da IFN-DC si è dimostrata complessivamente superiore rispetto a quella di proteasomi derivati da DC immature o mature. Infine, le IFN-DC caricate con cellule tumorali apoptotiche si sono dimostrate efficienti nella "cross-presentazione" di antigeni tumore-associati a linfociti T CD8+ autologhi.

## DIPARTIMENTO DI EMATOLOGIA, ONCOLOGIA E MEDICINA MOLECOLARE

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

In diverse aree di ricerca il Dipartimento funge da centro di coordinamento di Programmi di ricerca nazionali e di collaborazione internazionale, che comprendono unità operative intra- ed extramurali: in particolare, il Programma Nazionale sulle Cellule Staminali, il Programma Oncotecnologico e i Programmi Italia-USA sulla Farmacogenomica Oncologica e sulla Terapia dei Tumori.

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

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

### Resoconto attività 2006

– *Cellule staminali ed endotelio*

La nostra attività sperimentale è focalizzata nella dimostrazione di una sovrapposizione, totale o parziale, fra le cellule CD34 con espressione dei tre recettori endoteliali KDR, Flt1 e Tie2. Abbiamo inoltre isolato da midollo osseo umano di donatori sani la cellula staminale mesenchimale CD146 capace di proliferare per due mesi e di differenziare in osteoblasti, condrociti, adipociti e stroma di supporto ematopoietico. Sono iniziate ricerche sui microRNA, che svolgono un importante ruolo di regolazione dell'espressione genica a livello postrascrizionale.

– *Emoglobinopatie ed ematopoiesi*

Uno studio sul sangue di cordone ombelicale prelevato dalla 35<sup>a</sup> alla 41<sup>a</sup> settimana di gestazione ha permesso di dimostrare il ruolo chiave del complesso c-kit/KL nello *switch*

perinatale HbF→HbA. Parallelamente, una buona riattivazione dell'HbF associata ad un notevole incremento dell'attività proliferativa, è stata ottenuta nei progenitori eritroidi isolati da pazienti  $\beta$ -talassemici aprendo così la strada a possibili studi pre-clinici nelle  $\beta$ -emoglobinopatie.

— *Metodologie trasfusionali*

Sono proseguiti gli studi in tema di autosufficienza e sicurezza del sangue (monitoraggio della raccolta, produzione e distribuzione del sangue e degli emocomponenti attraverso il Registro Nazionale e Regionale del Sangue e del Plasma). Il sistema di Emoscambio tra Regioni carenti e Regioni eccedenti, gestito dal Reparto, ha permesso di realizzare, insieme ai responsabili regionali, una previsione dei fabbisogni annuali di sangue e una intesa su possibili compensazioni tra regioni non autosufficienti e regioni eccedenti. Prosegue l'attività di sorveglianza sulle malattie infettive trasmissibili con la trasfusione di sangue ed è in corso un aggiornamento della valutazione del rischio residuo di trasmissione di malattie infettive con la trasfusione in Italia. Il sistema di emovigilanza per il monitoraggio degli eventi avversi e degli errori trasfusionali ha permesso l'elaborazione del primo rapporto nazionale italiano. L'attività del reparto è stata anche volta al monitoraggio dei consumi di plasmaderivati sul territorio nazionale, in particolare albumina, IgVena e fattori della coagulazione, alla valutazione di dossier relativi a nuove AIC e a variazioni tipo I e II nazionali ed europee. È proseguita l'attività di ispezione alle officine di produzione di materie prime. È stato attivato il Registro nazionale delle coagulopatie congenite. L'attività sulle cellule ematopoietiche prosegue con studi che hanno dimostrato la capacità delle cellule CD34+ orientate in senso megacariocitario di ripristinare la componente piastrinica in topi NOD/SCID trapiantati.

— *Biochimica e biologia molecolare clinica*

Utilizzando un protocollo analitico, a tre livelli di indagine, per l'analisi molecolare del deficit di G6PD: i) sono state confermate le frequenze alleliche delle quattro varianti di G6PD maggiormente rappresentate in Italia, Mediterranea 63%, Seattle 15%, A- 5%, Union 1%; ii) è stata stimata la frequenza della variante Chatam 3%; iii) sono state individuate mutazioni rare (varianti Ube e Radlow) in soggetti di origine italiana; iv) sono state caratterizzate tre nuove varianti molecolari dell'enzima: G6PD Lazio nt130 GCC-ACC; G6PD Veneto nt1021 GTC-TTC; G6PD Calabria nt751 GAT-ATT. È stato definito un protocollo diagnostico e di monitoraggio clinico per la sferocitosi ed ellissocitosi ereditarie con il quale sono stati esaminati circa 420 pazienti inviati da Centri ematologici e pediatrici del Lazio e Abruzzo per diagnosi e caratterizzazione dei difetti molecolari. Sono stati analizzati pazienti affetti da una rara forma di neuroacantocitosi ed è stato messo in evidenza per la prima volta un difetto della proteina 4.1R della membrana eritrocitaria ed è stato ipotizzato un ruolo della 4.1R nel regolare la stabilizzazione dei recettori AMPA sulla superficie dei neuroni. È stato effettuato uno studio del danno ossidativo nell'anemia falciforme (SCD) che ha preso in esame il profilo ematologico, il profilo coagulativo di base, la presenza di fattori genetici trombofilici, il danno ossidativo eritrocitario e il profilo emoreologico per valutare i fattori di rischio che predispongono alle crisi vaso-occlusive. È inoltre proseguita l'attività di *Batch Release* dei prodotti medicinali emoderivati (DM 22/04/1996), sono stati sottoposti a controllo di stato n. 258 lotti di emoderivati, di cui 127 di albumina umana, 124 di fattori della coagulazione e inibitori plasmatici e 7 di plasma virus inattivato. Sono stati esaminati dossier di *Plasma Master File* ai fini della certificazione EMEA e dell'approvazione AIFA per il mercato nazionale. È stata condotta inoltre attività ispettiva "GMP" presso Officine Farmaceutiche per la produzione di farmaci emoderivati e materie prime.

– *Oncologia medica*

L'attività scientifica del reparto è stata indirizzata verso vari filoni di ricerca: i) continuazione dell'attività laboratoristica di supporto allo studio clinico controllato di fase III basato sul test dell'*extreme drug resistance* in pazienti affette da carcinoma ovarico; ii) studio dell'interazione della catena beta del recettore dell'interleuchina-3 con il recettore 2 del VEGF; iii) analisi del ruolo e dei meccanismi molecolari attraverso i quali alcuni miR regolano il differenziamento ematopoietico; iv) ruolo del fattore di trascrizione PLZF e di alcuni miR nel controllo dell'espressione del recettore dell'SDF-1alfa CXCR4 in cellule emopoietiche normali e leucemiche; v) studio dell'effetto del triossido d'arsenico sull'ematopoiesi normale; vi) studio della sensibilità dei blasti leucemici e delle cellule primarie di carcinoma ovarico agli inibitori del proteosoma, a peptici mimetici di Smac/Diablo e ad alcuni triterpenoidi sintetici (CDDO); vii) analisi dei trascritti del gene della ferroportina in cellule eritroidi umane; viii) analisi dell'espressione e dei meccanismi di regolazione del recettore 2 della transferrina in cellule tumorali umane.

– *Oncologia molecolare*

Gli studi sviluppati nell'ambito del Reparto sono indirizzati verso la comprensione dei meccanismi molecolari alla base dell'oncogenesi. Recentemente l'analisi dei profili di espressione genica mediante *microarray* si è concentrata su una famiglia di RNA non codificanti, i microRNA (miR). I progetti si sono focalizzati sull'analisi di tessuti umani normali durante lo sviluppo ontogenetico e sul confronto tra tessuti normali e neoplastici. Nell'ambito dei diversi sottoprogetti abbiamo dimostrato: i) il ruolo funzionale del miR-133 nell'ipertrofia cardiaca, svolto attraverso la deregolazione delle proteine RhoA, Cdc42 e NelfA; ii) il ruolo tumorigenico dei miR-221 e -222 in cellule di melanoma umano, attraverso l'abrogazione dell'espressione genica di specifici geni target coinvolti nella melanogenesi e nella regolazione del ciclo cellulare; iii) il ruolo che svolge il miR-10 nel processo differenziativo neurale nel modello del teratocarcinoma umano, in relazione a geni ad espressione correlata, tra cui in particolare il gene HOXD4. Infine, nell'ambito di uno studio sulla regolazione dell'autoreplicazione nelle cellule staminali murine (cES), fase importante per comprendere il ruolo delle cellule staminali nella insorgenza e nella progressione tumorale, è stato analizzato il ruolo svolto dalla fosfatidilinositolo 3-chinasi (PI3K) mediante l'utilizzo di un inibitore specifico.

– *Bioteologie oncologiche ed ematologiche*

Il Reparto ha svolto ricerche traslazionali in ambito di ematologia e oncologia. In particolare, sono stati definiti i meccanismi alla base della resistenza farmacologica delle cellule ematopoietiche preleucemiche. Simili studi sono stati effettuati nei tumori della tiroide, per i quali è stato individuato una possibile strategia terapeutica molto efficace basata sull'impiego di inibitori del proteasoma. Parallelamente sono stati condotti degli studi sulle cellule staminali dei tumori cerebrali, del colon e del polmone, per le quali sono state effettuate delle richieste brevettuali da parte dell'ISS. Questi studi hanno consentito di ottenere dei modelli preclinici di estremo rilievo che permetteranno di accelerare la scoperta e la validazione di nuove e più efficaci terapie antitumorali. Infine sono stati condotti degli studi sull'impiego delle cellule staminali neurali per la terapia delle malattie neurodegenerative che hanno affiancato il lavoro istituzionale costituito dalla formulazione di pareri su proposte di legge o sulla validità di procedure terapeutiche in ambito di cellule staminali.

– *Fisiopatologia delle malattie genetiche*

Il Reparto ha concentrato le sue ricerche sulla fisiopatologia di un gruppo di malattie genetiche, le malattie lisosomiali. In particolare sono stati studiati a livello biochimico e

molecolare alcuni casi di malattia di Gaucher dovuti a mutazioni dell'enzima glucosilceramidasi (GCasi) o a mutazioni del suo attivatore proteico, la saposina (Sap) C. È noto che la malattia di Gaucher presenta una grande eterogeneità fenotipica. La più comune mutazione della GCasi, la N370S, può infatti provocare sia sintomatologie gravi che stati asintomatici. I nostri studi più recenti hanno dimostrato che la ridotta funzionalità della N370S GCasi dipende da una alterata affinità dell'enzima mutato per le membrane lisosomiali dove risiedono i suoi attivatori, cioè la Sap C e i fosfolipidi anionici. Sono stati inoltre identificati recentemente nel nostro laboratorio tre casi di malattia di Gaucher causati da distinte mutazioni nel gene della Sap C. I nostri studi hanno evidenziato che questi casi non solo differivano nelle mutazioni ma anche nel livello di Sap C residua e nella stabilità dell'enzima GCasi. I nostri risultati hanno inoltre fornito importanti informazioni sulle alterazioni dei meccanismi cellulari conseguenti a specifiche mutazioni della Sap C o della GCasi. Tali informazioni potranno essere di aiuto nella ricerca di nuovi approcci terapeutici per il trattamento della malattia di Gaucher.

— *Lipidi ed Arteriosclerosi*

Il Reparto ha proseguito gli studi sulla eziopatogenesi dell'aterosclerosi e del danno vascolare, la regolazione dell'omeostasi cellulare del colesterolo e dei trigliceridi, specie nelle fasi post prandiali. Impulso è dato alla ricerca sulle basi cellulari e molecolari delle dislipidemie primarie e secondarie che conducono ad un accumulo di lipidi neutri nelle arterie (arteriosclerosi) e/o nel fegato (steatosi), finalizzati allo sviluppo di terapie innovative. Le potenzialità terapeutiche ipolipidizzanti e immuno-regolatorie degli n3-PUFA sono stati testati nella iperlipidemia animale e in pazienti con fibrosi cistica. È iniziata la validazione di terapie biofisiche per la cura della steatosi, fibrosi e la cirrosi epatica. Si è valutata la aterogenicità dei *remnants* dei chilomicroni e delle LDL nelle fasi post prandiali e la loro modificazione mediante neutraceuciti. Si è approfondito il ruolo di nuovi geni complementari nello sviluppo dell'ipercolesterolemia familiare omozigote (FH) e in quella autosomica recessiva (ARH). Inoltre, sono stati analizzati gli effetti delle radiazioni ionizzanti a diverse dosi e farmaci antitumorali per esaminare i meccanismi alla base della risposta delle cellule tumorali ai trattamenti antineoplastici. A tale scopo sono state utilizzate colture cellulari di tipo convenzionale, rappresentate dalle linee cellulari tumorali stabilizzate *in vitro* cresciute in *monolayer* e in sospensione, e sistemi avanzati tumorali multicellulari tridimensionali (sferoidi) di differente istotipo. In particolare, è stata studiata la capacità di tali trattamenti di indurre morte cellulare per apoptosi, necrosi o catastrofe mitotica. Mediante tecniche di metabolomica, utilizzando la Risonanza Magnetica Nucleare protonica ad alta risoluzione (1H-NMR), sono stati infatti identificati *marker* strutturali, funzionali e metabolici lipidici e non, correlati con i vari tipi di morte cellulare. Sono anche stati condotti studi per valutare il ruolo svolto dalle interazioni cellula-cellula in sferoidi diversamente compattati sulla resistenza alle suddette radiazioni. È stata inoltre effettuata l'analisi della distribuzione spaziale dell'ipossia in sferoidi di cellule tumorali mediante tecniche di *Imaging* Molecolare (microscopia due fotoni) e lo studio degli effetti dell'ipossia sulla risposta alle radiazioni ionizzanti e/o farmaci antitumorali. Infine, sono stati studiati gli effetti delle radiazioni non ionizzanti (campi magnetici sinusoidali a 50 Hz) sulle proprietà invasive di sferoidi di osteosarcoma.

— *Fisiopatologia delle Malattie Renali e Patologie Correlate*

L'attività del Reparto si è sviluppata nell'ambito di due linee di ricerca. La prima, dedicata allo studio delle alterazioni funzionali e strutturali indotte in cellule circolanti

dall'esposizione al DEHP – plastificante largamente utilizzato nei dispositivi per uso biomedico (DEHP) e che si accumula nel sangue di pazienti uremici sottoposti a trattamento emodialitico cronico –, ha consentito di dimostrare che questo xenobiotico diffonde nelle membrane cellulari alterandone le proprietà biofisiche e provocandone un aumento della permeabilità ai cationi. Nel corso del 2006 sono state avviate collaborazioni con il centro di microscopie avanzate dell'Istituto di Fisica dell'Università Cattolica e con il laboratorio di Biofluorimetria dell'Università di Roma "La Sapienza" con lo scopo di analizzare mediante, rispettivamente, microscopia a fluorescenza a due fotoni e microscopia a forza atomica/ottica in campo prossimo, la topografia di membrana di leucociti umani e come questa viene eventualmente alterata dalla presenza del plastificante. La seconda linea di ricerca, dedicata allo studio dello stress ossidativo in pazienti uremici in trattamento sostitutivo della funzione renale, ha consentito di dimostrare la inattendibilità di alcuni noti marcatori di stress ossidativo quando utilizzati nel paziente uremico nonché l'importanza dello stato di ossidazione dei tioli plasmatici quale meccanismo patogenetico dell'iperomocisteinemia e, potenzialmente, della patologia cardiovascolare nello stesso paziente. Infine, è stata intrapresa una collaborazione con il *Department of Physics, University of Illinois at Urbana-Champaign* (USA) per lo studio dell'interazione di nanoparticelle fluorescenti con macromolecole biologiche. L'attuazione dello studio, perfezionato da un *Material Transfer Agreement* sottoscritto contestualmente, è ancora in fase preliminare.

## Descrizione dei reparti

### Reparto Biochimica e biologia molecolare clinica

Nel settore della diagnostica medica, diverse attività mirano a migliorare la sicurezza di qualità dei metodi applicati e degli strumenti utilizzati nei laboratori ematologici, e più in generale nella medicina di laboratorio. Questo obiettivo sarà perseguito attraverso:

- lo studio dei fattori genetici, molecolari e biochimici che sono alla base di talune anemie ereditarie (es. carenza di G6PD);
- l'individuazione di parametri diagnostici e l'elaborazione di protocolli diagnostici e di monitoraggio clinico;
- la partecipazione ad azioni europee per la definizione di standard di qualità in medicina di laboratorio;
- l'organizzazione di programmi di valutazione esterna di qualità;
- l'attività come laboratorio di riferimento in settori specialistici nell'ambito di reti internazionali;
- la certificazione di materiali di riferimento e di controllo.

### Reparto Biotecnologie oncologiche ed ematologiche

Un importante settore di attività del Dipartimento concerne la comprensione dei processi fisiologici e patologici che regolano la morte cellulare. L'avanzamento delle ricerche sull'apoptosi costituisce un obiettivo primario della ricerca biomedica di base e traslazionale, in particolare per le malattie oncologiche e per quelle degenerative. Le acquisizioni derivanti dagli studi sull'apoptosi verranno utilizzate per lo sviluppo di approcci biotecnologici e terapeutici innovativi. In oncologia si ha per obiettivo la morte delle cellule tumorali, evitando di



danneggiare cellule e tessuti normali. Lo sviluppo di strategie citotossiche per i tumori chemio-resistenti è associato allo studio di terapie di supporto per gli organi più suscettibili agli effetti tossici della chemioterapia e della radioterapia. Nelle malattie degenerative vengono studiate delle terapie che prevedano il blocco o il rallentamento della distruzione tissutale in associazione alla terapia cellulare rigenerativa mediante cellule staminali.

### **Reparto Cellule staminali ed endotelio**

L'attività di ricerca sarà focalizzata sulle cellule staminali post-natali, che rappresentano uno strumento prezioso per lo sviluppo di terapie rigenerative, attraverso la purificazione, la caratterizzazione funzionale, l'espansione *ex vivo* e il trapianto dei diversi tipi di cellule staminali. In particolare, le cellule staminali ematopoietiche e/o precursori endoteliali hanno già consentito lo sviluppo di modelli preclinici innovativi nella terapia di affezioni cardiovascolari di grande rilievo (es. infarto del miocardio, ischemia degli arti periferici). Le cellule staminali mesenchimali, inoltre, hanno potenzialità terapeutiche assai vaste, soprattutto nelle malattie genetiche e degenerative dei tessuti a derivazione mesodermica e specificamente di quelli dell'apparato locomotore (muscoli scheletrici, ossa e cartilagini). Infine, le cellule staminali neurali sono oggetto di profondo interesse, per lo sviluppo di modelli terapeutici preclinici nelle patologie genetiche e neurodegenerative acute e croniche. In fase embrionale le cellule staminali tessuto-specifiche derivano da cellule staminali multipotenti associate alle cellule endoteliali. In fase post-natale, diversi tipi di cellule staminali sono caratterizzati dall'espressione di marker endoteliali (es. recettori 1 e 2 del VEGF): i fenomeni di interconnessione fenotipica e funzionale tra cellule staminali ad endoteliali saranno oggetto di indagini *in vitro* e *in vivo*.

In parallelo sono cominciati dei nuovi progetti su una classe di geni identificata di recente, i microRNA (miR), che svolgono un importante ruolo di regolazione dell'espressione genica a livello post-trascrizionale. In particolare verranno analizzati l'espressione, la regolazione e la funzione di alcuni microRNA (miR) specifici, implicati in processi di proliferazione e differenziamento cellulare fisiologico e patologico, nonché i loro eventuali geni bersaglio.

### **Reparto Emoglobinopatie ed ematopoiesi**

Verranno studiati i meccanismi di controllo dell'espressione dei geni dell'emoglobina umana, con riferimento sia allo *switch* perinatale da emoglobina fetale ad emoglobina adulta, sia alla riattivazione dei geni globinici gamma in fase adulta mediante induttori chimici o il fattore di crescita SCF (ligando del kit). L'utilizzo clinico di questo fattore potrebbe consentire di sviluppare nuovi approcci terapeutici per le beta-emoglobinopatie (beta-talassemia, anemia falciforme) in quanto l'aumento delle catene gamma negli eritroblasti riduce lo sbilanciamento nella sintesi delle catene alpha/non-alpha con miglioramento del quadro clinico. Verranno altresì proseguiti gli studi sulle basi molecolari e cellulari dell'ematopoiesi, in particolare utilizzando metodologie di purificazione dei progenitori e colture di differenziazione e maturazione unilinea degli stessi.

### **Reparto Fisiopatologia delle malattie genetiche**

Nel campo della medicina sperimentale verrà sviluppato lo studio dei meccanismi patogenetici alla base delle malattie genetiche con particolare attenzione alle malattie lisosomiali. Le più recenti ricerche sulla biologia dei processi degradativi lisosomiali sono

culminate nella messa a punto di vari trattamenti per le malattie lisosomiali quali la terapia enzimatica sostitutiva (infusioni periodiche dell'enzima mancante) e la terapia da riduzione del substrato (uso di inibitori per ridurre la sintesi dei prodotti accumulati). Queste terapie che si sono dimostrate estremamente efficaci su numerosi pazienti offrono un esempio concreto di come la ricerca biologica e molecolare possa dare risultati concreti a livello di diagnosi e trattamento. Rimangono comunque varie problematiche irrisolte come la possibilità di intervenire a livello del sistema nervoso centrale e del sistema osseo; non si è riusciti inoltre a trovare ancora le condizioni per attuare una efficace terapia genica. Per aprire la strada a nuovi approcci terapeutici verranno quindi studiati i processi cellulari coinvolti nelle singole malattie genetiche e verranno identificati a tutti i livelli i fattori che modulano tali processi. Verranno inoltre aggiornate e ottimizzate le metodiche di diagnosi biochimica e molecolare che costituiscono il prerequisito di ogni intervento. Una intensa attività di formazione contribuirà infine a divulgare le nuove acquisizioni nell'ambito della diagnosi e del trattamento delle malattie genetiche.

### **Reparto Fisiopatologia delle malattie renali e patologie correlate**

Il settore di intervento sarà focalizzato sulle patologie renali, a fini di ricerca, prevenzione e formazione. In particolare, verrà perseguito lo studio delle alterazioni cellulari, biochimiche, genetico-molecolari che sono alla base del danno renale, con l'intento di identificare nuovi indicatori di danno più sensibili, specifici e precoci di quelli attualmente in uso. Inoltre il monitoraggio di pazienti in dialisi permetterà di delineare le condizioni più idonee a contrastare l'insorgenza di patologie correlate al tipo di trattamento dialitico. Tale attività verrà svolta in collaborazione con i centri di dialisi ospedalieri, anche con l'intento di pervenire alla elaborazione di linee-guida ed alla creazione di banche-dati.

### **Reparto Lipidi ed arteriosclerosi**

Il Reparto svolge attività di studio e consulenza nel settore delle malattie genetiche e degenerative caratterizzate da alterazioni della omeostasi e del trasporto intercellulare dei lipidi.

In particolare:

- Studio delle basi molecolari di dislipidemie genetiche quali: ipercolesterolemie, ipertrigliceridemie e ipofalipoproteinemie, finalizzato alla diagnostica e allo sviluppo di terapie innovative per queste patologie.
- Studio del ruolo dei lipidi circolanti sulla risposta infiammatoria e immunitaria di macrofagi e neutrofili in relazione allo sviluppo della lesione ateromasica e al danno vascolare.
- Studio *in vivo* e *in vitro* delle priorità ipocolesterolemizzanti e anti-aterosclerotiche di lipidi, antiossidanti e sostanze naturali.
- Sviluppo di modelli cellulari tridimensionali per lo studio dei meccanismi alla base dell'insorgenza e progressione dei tumori e la valutazione dell'efficacia dei trattamenti antineoplastici.
- Identificazione di biomarcatori idonei alla diagnostica delle dislipidemie genetiche, delle vasculopatie e allo studio dei processi di apoptosi e necrosi in vari modelli cellulari.
- Sviluppo di modelli *in vitro*, alternativi ai modelli *in vivo*, per lo studio delle patologie dovute ad alterazioni nell'assorbimento, trasporto o metabolismo dei lipidi e per la valutazione delle proprietà dei biomateriali in relazione alla loro potenziale citotossicità.

- Consulenza diagnostica in relazione ad alterazioni rare del metabolismo lipidico quali: beta-sitosterolemie, malattie di Tangier, *Fisheye disease*, sindrome da ritenzione dei chilomicroni.

Pareri per autorizzazione in deroga agli art. 8 e 9 del DL.vo del 27/01/1992 in relazione a ricerche sulle alterazioni patologiche del metabolismo lipidico a livello cellulare e circolatorio.

### **Reparto Metodologie trasfusionali**

Un aspetto rilevante dell'attività del Dipartimento riguarderà le metodologie trasfusionali, attraverso ricerche innovative nei settori della sicurezza e autosufficienza del sangue, la promozione dello sviluppo tecnologico, la definizione e l'attivazione di un sistema di emovigilanza nazionale (articolato a livello locale e regionale), il raggiungimento dell'autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti (coordinamento interregionale, emanazione di linee-guida, attività di formazione), l'implementazione di un sistema di garanzia di qualità nei servizi trasfusionali (attività di formazione).

### **Reparto Oncologia medica**

Nell'area oncologica medica si rileva la necessità di promuovere lo sviluppo di terapie oncologiche mirate, sia nel quadro degli attuali trattamenti chemioterapici, sia per quanto concerne lo sviluppo di trattamenti mirati contro alterazioni molecolari oncospecifiche (es. Glivec STI571 per l'inibizione della tirosinchinasi del recettore kit nella leucemia mieloide cronica). Sul primo aspetto, verrà valutata la rilevanza clinica del saggio *in vitro* della *extreme drug resistance* delle cellule neoplastiche, al fine di ottimizzare la scelta tra le diverse opzioni chemioterapiche, inizialmente nel carcinoma dell'ovaio e della mammella. In questi trial multicentrici, il Reparto svolgerà l'attività laboratoristica, interagendo con i diversi Centri oncologici clinici coinvolti nel trial specifico. Sul versante farmacogenomico, verranno proseguite le indagini sulle anomalie funzionali dei recettori dei fattori di crescita (es. IL-3, Flt3 ligando, VEGF) nelle leucemie acute. Inoltre, in base alle risultanze degli studi di *microarray* oncologici e degli studi di oncoproteomica, verranno sviluppate le terapie anti-neoplastiche mirate contro alterazioni molecolari specifiche dei diversi tipi di tumore (es. tirosinchinasi di recettori di fattori di crescita). Queste indagini di farmacogenomica verranno condotte dapprima *in vitro* e quindi in modelli preclinici *in vivo*.

### **Reparto Oncologia molecolare**

In questo settore saranno sviluppate ricerche di base, con l'obiettivo principale di contribuire all'analisi dei meccanismi molecolari alla base dell'oncogenesi. Lo studio comprenderà diversi modelli tumorali con particolare attenzione a melanomi e leucemie. Attualmente sono in corso studi molecolari e funzionali sul possibile ruolo di talune famiglie geniche coinvolte nell'embriogenesi e, più in generale, nella regolazione della proliferazione e del differenziamento cellulare, quali per esempio i geni omeotici (HOX). Molto utili in tal senso si sono rivelati i profili di espressione genica analizzati mediante la tecnica del *microarray*. Il confronto tra cellule neoplastiche e corrispondenti controparti normali, effettuato mediante analisi comparativa basata su programmi informatici specifici, ha già consentito, e sicuramente ancora consentirà in futuro, l'identificazione di geni selettivamente modulati nel programma genetico della cellula neoplastica.

In parallelo sono cominciati dei nuovi progetti su una classe di geni identificata di recente, i microRNA (miR), che svolgono un importante ruolo di regolazione dell'espressione genica a livello post-trascrizionale. In particolare verranno analizzati l'espressione, la regolazione e la funzione di alcuni microRNA (miR) specifici, implicati in processi di proliferazione e differenziamento cellulare fisiologico e patologico, nonché i loro eventuali geni bersaglio.

Un'altra linea di ricerca consiste nella caratterizzazione del programma genico responsabile della proliferazione e differenziamento di cellule staminali embrionali (cES) murine. Le cES derivano direttamente dalla "Inner Cell Mass" dell'embrione di topo e sono un sistema ideale per comprendere i meccanismi molecolari che controllano il ciclo cellulare mitotico di cellule con caratteristiche tumorigeniche. La capacità delle cES di generare teratocarcinoma, dopo inoculo in un sito ectopico nel topo, è un fenomeno molto peculiare poiché le cES sono geneticamente normali, a differenza della maggior parte delle cellule neoplastiche la cui crescita sembra essere associata a specifiche lesioni genetiche di oncogeni o geni tumore-soppressore. Questo studio potrebbe essere di primaria importanza nella comprensione dei meccanismi molecolari responsabili della formazione di tumori originati da "cellule staminali tumorali".

## DIPARTIMENTO DEL FARMACO

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

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

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

Per quanto riguarda le attività di controllo strumentali, il FARM – in collaborazione con istituzioni pubbliche nazionali e internazionali – sviluppa programmi per la valutazione delle caratteristiche chimiche e della purezza dei medicinali (incluse le specialità, i prodotti generici, i medicinali magistrali e officinali e quelli derivati dalle piante medicinali), dei prodotti di erboristeria, dei presidi medico-chirurgici e dei prodotti cosmetici, anche come Laboratorio Ufficiale di Controllo per la qualità dei Medicinali (OMCL-EDQM). La farmacovigilanza sui medicinali dopo la loro immissione in commercio comprende gli accertamenti sperimentali per la verifica della qualità dei medicinali e quelli conseguenti a segnalazioni di difetti e di reazioni avverse e quelli ispettivi sull'osservanza delle norme di buona pratica di laboratorio (GLP) e di fabbricazione (GMP). Il FARM svolge anche attività di consulenza su richiesta dall'Autorità Giudiziaria. Tutte le attività di controllo del Dipartimento sono svolte sotto Sistema di Assicurazione di Qualità.

Altre attività istituzionali del FARM includono: 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.

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

Con l'attività dei propri esperti partecipa ai lavori di organismi nazionali e internazionali, compresi quelli relativi ai piani di intervento e alle iniziative socio-sanitarie per facilitare l'accesso a farmaci e alle terapie nei Paesi del sud del mondo (Organizzazione Mondiale della Sanità, UNAIDS, *Global Fund*).

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

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

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

## Resoconto attività 2006

Per quanto riguarda l'attività di ricerca, il Dipartimento, di concerto con i Direttori di Reparto e con tutto il personale, ha investito risorse e capacità nei seguenti specifici argomenti:

- *Tumori*
  - Meccanismi di farmacoresistenza, in particolare quelli che rendono le cellule tumorali non più suscettibili al trattamento chemioterapico e quelli che inducono resistenza negli agenti infettivi.
  - Produzione di anticorpi monoclonali umani per la diagnosi e terapia dei tumori.
  - Studi sull'attività cannibalica dei tumori umani. Possibile ruolo nell'evasione tumorale e approcci terapeutici innovativi.
- *Malattie neurodegenerative*
  - Possibilità di modulazione farmacologica dei fenomeni neurodegenerativi.
  - Patogenesi, modelli sperimentali e nuovi approcci farmacologici nelle malattie neurodegenerative: SLA, Alzheimer, Parkinson.
- *Malattie cardiovascolari*
  - Trattamento e prevenzione farmacologica delle patologie cardiovascolari e della degenerazione miocardica.

- Valutazione a lungo termine dell'impatto clinico della prevenzione secondaria cardiovascolare.
- Strategie terapeutiche sperimentali delle patologie cardiovascolari attraverso la costruzione e lo studio di ceppi di topi geneticamente modificati.
- *Psichiatria e psicofarmacologia*
  - Efficacia e sicurezza dei farmaci per il trattamento dei disturbi cognitivi e del comportamento.
- *Invecchiamento*
  - Fattori cellulari di longevità, farmacologia del differenziamento cellulare.
  - Ruolo delle alterazioni *redox* nei meccanismi di invecchiamento e degenerazione cellulare: studi *in vitro* ed *ex vivo* in pazienti con Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva.
- *HIV/AIDS e malattie da virus*
  - Nuovi farmaci e nuove strategie di trattamento antiretrovirale dell'adulto e del bambino e in gravidanza.
  - Progetto di ricerca sull'interruzione della trasmissione materno-fetale di HIV in Paesi in via di sviluppo.
  - Efficacia e sicurezza della terapia antiretrovirale in Paesi con risorse limitate.
  - Nuovi bersagli antiretrovirali: gli inibitori dell'integrasi.
  - Nuove strategie terapeutiche e farmaci eziologici contro le epatiti virali.
- *Sistema immunitario*
  - Effetto immunomodulante di proteine virali e farmaci antiretrovirali.
  - Studio delle alterazioni indicative di immunotossicità farmacologica.
- *Tossicodipendenza e doping*
  - Studi e ricerche sulle nuove sostanze d'abuso.
  - Studi e ricerche sulle nuove sostanze nel doping.
  - Meccanismi alla base della tolleranza e della dipendenza dei farmaci psicotropi.
- *Salute della donna e del bambino*
  - Studio delle basi perinatali di patologie croniche dell'adulto.
  - Modelli sperimentali per lo studio degli effetti avversi sul sistema riproduttivo di farmaci somministrati durante lo sviluppo.
  - Farmacologia per la salute della donna: studio dei meccanismi alla base dell'influenza del genere (*gender differences*) sulla reattività vascolare.
- *Farmacologia generale*
  - Interpretazione delle basi molecolari, cellulari e fisiopatologiche dei processi di traduzione dei segnali biologici che hanno rilevanza in terapia clinica e nello sviluppo di nuovi farmaci.
  - Il controllo del dolore acuto e cronico: nuovi approcci farmacologici.
  - Potenziale impiego di tossine batteriche in terapia.
  - Nuovi approcci per la valutazione preclinica dei farmaci: modelli sperimentali per la definizione del potenziale effetto in clinica dei farmaci.

Alcuni progetti di ricerca trasversali sono stati direttamente coordinati dalla Direzione del Dipartimento, in particolare:

- La partnership internazionale con i *National Institutes of Health* (NIH) degli Stati Uniti, per ricerche nel campo delle terapie oncologiche, cardiovascolari, anti-infettive e neurodegenerative.
- Il *Network* europeo per la ricerca clinica HIV (NEAT).
- Il *Network* europeo per la ricerca oncologica (EUROCAN).
- Il Progetto Salute della Donna e *Gender Medicine* (cofinanziato 1% MinSal).
- Il Progetto sullo studio dei determinanti genetici e molecolari della relazione tra invecchiamento e patologie cardiovascolari (cofinanziato MinSal).
- Il programma di Solidarietà con i Paesi in via di sviluppo (Esther).

Per quanto riguarda le attività istituzionali di controllo e consulenza, la Direzione del Dipartimento ha rinforzato la *partnership* con l’Agenzia Italiana del Farmaco e insieme ad altre istituzioni pubbliche, nazionali e internazionali, ha portato avanti programmi dedicati alla valutazione delle caratteristiche chimiche e della purezza dei medicinali e quelli derivati dalle piante medicinali, dei presidi medico-chirurgici e dei prodotti cosmetici. In particolare, si segnala il programma sperimentale per la verifica della qualità dei medicinali e combattere la contraffazione e il programma sulla qualità dei medicinali generici: valutazione dell’effettiva similarità tra prodotti generici e corrispondenti prodotti originatori.

Attraverso l’impegno nella Commissione per i farmaci di nuova istituzione (ex Comma C) il FARM ha rafforzato il suo ruolo di promozione e monitoraggio della sperimentazione clinica di fase I in Italia.

Le attività di farmacovigilanza sui medicinali dopo la loro immissione in commercio sono state portate avanti, di concerto con l’Agenzia Italiana del Farmaco, attraverso il monitoraggio attivo dell’impiego di nuovi farmaci e il coordinamento di Registri Nazionali. Il Dipartimento ha infine svolto una consistente attività di consulenza tecnico-scientifica altamente qualificata per l’Agenzia Europea del Farmaco (EMA, Londra) e ha portato avanti altre importanti attività istituzionali che includono il coordinamento del Segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana e l’Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga.

– *Altre attività*

- Nell’anno 2006 il Dipartimento del Farmaco ha organizzato convegni e corsi di formazione su temi strategici di sanità pubblica, alcuni dei quali hanno ottenuto crediti formativi ECM.
- Nel III Convegno Nazionale “Tutela della salute nelle attività sportive e la lotta contro il doping”, sono stati illustrati i risultati e l’attività svolta dalla Commissione per la vigilanza e il controllo sul doping e per la salute nelle attività sportive (CVD), i progetti di ricerca nella lotta al doping e le campagne informative e formative sul tema del doping.
- Il Convegno Nazionale sul “Tabagismo e Servizio Sanitario Nazionale”, giunto alla sua VIII edizione, è stato organizzato al fine di contribuire allo sviluppo di un sistema di monitoraggio e comunicazione per tutti gli utenti nell’ambito delle politiche di prevenzione sulle tossicodipendenze e sugli stili di vita sani.
- Di rilevante interesse anche il Convegno Nazionale dal titolo “Tossicodipendenze: dalle evidenze scientifiche alla pratica clinica e alle decisioni politiche” e l’organizzazione di un workshop finalizzato a un confronto di metodi e biotecnologie fra gruppi leader nel settore dello sviluppo di anticorpi monoclonali per la terapia di malattie infettive.
- Infine, nel XIV Congresso Nazionale della Società Italiana di Tossicologia, si è potuto discutere dei più recenti aspetti della ricerca sui meccanismi di tossicità e sicurezza dei



farmaci, inquinanti ambientali e alimenti, e loro implicazioni per l'attività istituzionale regolatoria.

- Per quanto riguarda i corsi di formazione, ci si è ancora occupati, di percorsi formativi farmaco-tossicologici e di *counselling* integrato *vis à vis* rivolti ad operatori del privato sociale (comunità terapeutiche) e di servizi pubblici (SerT), impegnati nel settore delle tossicodipendenze.
- Inoltre è stato organizzato un corso sulla tutela della salute nelle attività sportive e la prevenzione del doping e un corso nel quale si è discusso degli aspetti metodologici delle sperimentazioni cliniche.

## Descrizione dei reparti

### 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.

#### *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, Alcool e Droga.

### Reparto Farmacogenetica, farmacoresistenza e terapie sperimentali

#### *Missione:*

- caratterizzare i meccanismi di farmaco-resistenza che rendono le cellule tumorali non più suscettibili al trattamento chemioterapico;
- identificare i meccanismi alla base della non-responsività ad i farmaci citotossici;
- individuare terapie innovative su base farmacologica e biotecnologica per la diagnosi, cura e prevenzione dei tumori e delle patologie dovute ad agenti infettivi e trasmissibili.

#### *Attività di ricerca:*

- caratterizzazione strutturale, funzionale e genica dei meccanismi di azione che influenzano l'efficacia dei farmaci, inclusa l'identificazione di agenti non-tossici capaci di accrescere l'efficacia ed il metabolismo di vari composti farmaceutici;
- caratterizzazione dei meccanismi cellulari in grado di acidificare l'ambiente cellulare e uso di inibitori specifici delle pompe protoniche al duplice scopo di chemiosensibilizzare i tumori umani e di usare la alcalinizzazione dell'ambiente tumorale come nuovo approccio anti-neoplastico;

- caratterizzazione dei meccanismi molecolari alla base del cannibalismo tumorale e messa a punto di nuovi presidi terapeutici basati sull'inibizione dell'attività fagocitica delle cellule tumorali;
- terapie antitumorali e dirette verso agenti infettivi e trasmissibili mediante anticorpi monoclonali somatici e ricombinanti. Modulazione del fenotipo MDR mediante l'uso di anticorpi monoclonali. Identificazione di composti terapeutici in grado di modulare le connessioni citoscheletriche alle proteine di membrana;
- messa a punto e utilizzo di modelli tumore umano-topo SCID per test preclinici sulla efficacia di nuovi approcci terapeutici anti-tumorali, incluse immunoterapie adottive;
- studio dei microbicidi come nuova strategia terapeutica per la prevenzione della trasmissione di malattie trasmesse sessualmente e utilizzo del modello uomo-topo SCID;

*Attività istituzionali e di controllo:*

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

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

*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.

*Attività di ricerca:*

- studio di meccanismi di tossicità in modelli sperimentali non clinici *in vitro* e *in vivo*, tramite indagini sul sistema enzimatico di biotrasformazione metabolica, sul sistema nervoso colinergico e sul sistema immunitario;
- studio di nuovi modelli sperimentali per implementare la predittività del rischio immunotossicologico durante le diverse fasi di sviluppo di un farmaco e del suo processo di valutazione.

*Attività istituzionali e di controllo:*

- controllo e valutazione ispettiva sulla qualità, sicurezza ed efficacia dei farmaci, in ambito nazionale e internazionale;

- produzione e coordinamento dei pareri su: le sperimentazioni cliniche con farmaci ad uso umano che non rientrano nel DPR 21 settembre 1994 n. 754 (pubblicato nella GU 19 gennaio 1995, n. 15); l'immissione in commercio di farmaci per uso umano presso il *Committee for Proprietary Medical Products* ed EMEA secondo le procedure europee e nazionali; i farmaci per la Commissione Permanente della Farmacopea Ufficiale. Le linee guida nazionali ed europee su farmaci. Le prescrizioni di farmaci a carico dell'SSN; l'efficacia dei farmaci dopo la loro registrazione; le reazioni avverse da farmaci dopo la loro registrazione; le autorizzazioni riguardanti la sperimentazione animale; le valutazioni tossicologiche su prodotti fitosanitari;
- partecipazione ai lavori di organismi nazionali e internazionali: SWP (*Safety Working Party*), gruppo tecnico sulla sicurezza preclinica dei farmaci dell'EMA; OECD (*Organization for Economic Co-Operation and Development*): *Test Guideline Program for Systemic Acute, Short and Long term toxicity*;
- creazione di un sistema informatizzato per la gestione dell'attività regolatoria del Dipartimento.

### **Reparto Farmacologia dei processi degenerativi e dell'invecchiamento**

#### *Missione:*

- studiare le capacità di agenti chimici, biologici e farmacologici di interferire con i processi di differenziamento, degenerazione cellulare, apoptosi;
- studiare i meccanismi tramite i quali agenti chimici e/o biologici modulano il sistema immunitario, i processi infiammatori e la trasformazione cellulare.

#### *Attività di ricerca:*

- patogenesi delle malattie associate all'invecchiamento;
- agenti biologici come farmaci attivi sui meccanismi che regolano il dolore e la memoria;
- individuazione di bioindicatori in patologia umana;
- disregolazione del sistema immunitario associata a patologie infettive, autoimmuni e cardiovascolari.

#### *Attività istituzionale e di controllo:*

- partecipazione ai lavori di organismi nazionali e internazionali;
- partecipazione al Gruppo di lavoro per la valutazione del rischio delle sostanze chimiche esistenti;
- partecipazione alla *Organization for Economic Co-Operation and Development* (OECD).

### **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), alla sclerosi laterale amiotrofica e alla malattia di Alzheimer;
- ruolo dei sistemi di trasmissione glutammatergico, dopaminergico, adenosinergico ed endocannabinoide nella funzionalità striatale 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 l'accertamento dei requisiti dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione;
- parere sull'autorizzazione alla sperimentazione animale;
- parere sull'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche con farmaci di nuova istituzione;
- consulenza tecnico-scientifica per l'AIFA e per l'EMA;
- valutazione di dossier registrativi relativamente a sicurezza ed efficacia dei farmaci;
- partecipazione alla sottocommissione di Farmacovigilanza dell'AIFA;
- partecipazione al "Pharmacovigilance Working Party" dell'EMA;
- attività ispettiva per GLP e GMP.

**Reparto Farmacologia e terapia delle malattie da virus***Missione:*

- effettuare la valutazione di farmaci e strategie terapeutiche per le malattie virali in studi clinici, di coorte e in progetti di farmacovigilanza, farmacoeconomia e di valutazione della qualità della vita;
- effettuare la valutazione preclinica di nuove sostanze farmacologiche;
- studiare le interazioni fra virus e sistema immunitario e valutare gli approcci di terapia immunologica;
- valutare gli aspetti biologici e la rilevanza clinica della resistenza agli antivirali;
- effettuare la valutazione di strategie di trattamento e prevenzione delle malattie virali nei Paesi con risorse limitate.

*Attività di ricerca:*

- valutazione *in vitro* dell'attività degli inibitori della integrasi del virus HIV;
- valutazione del ruolo patogenetico delle forme non integrate del virus HIV;
- valutazione del ruolo dell'IL-15 nella patogenesi e nella immunoterapia dell'infezione da HIV;
- valutazione di strategie terapeutiche innovative per il trattamento dell'infezione da HIV basate sulla somministrazione intermittente di farmaci;
- sorveglianza della somministrazione di farmaci antiretrovirali in gravidanza;
- valutazione di nuove strategie per la prevenzione della trasmissione materno-infantile dell'HIV nei Paesi con risorse limitate;
- valutazione della qualità della vita nei pazienti con infezione da HIV/AIDS;
- monitoraggio dell'uso di nuovi farmaci antivirali.

## Reparto Farmacologia molecolare e cellulare

### *Missione:*

- decifrare la base molecolare, cellulare e fisiopatologica di processi di trasduzione dei segnali biologici che hanno rilevanza in terapia clinica e nello sviluppo di nuovi farmaci.

### *Attività di ricerca:*

- sintesi e risoluzione strutturale di nuove molecole bioattive nella farmacologia del dolore, delle neoplasie e della disfunzione miocardica;
- analisi dell'efficacia dei farmaci delucidando le perturbazioni conformazionali del recettore indotte da agonisti, antagonisti e agonisti inversi;
- studi sul ruolo dell'architettura sopramolecolare della membrana plasmatica nel convogliare o smorzare segnali cellulari per individuare nuovi bersagli di effetto farmacologico.

### *Attività specifiche:*

- sintesi di molecole non peptidiche attive sul recettore della nociceptina;
- ruolo dei microdomini di membrana nel *signalling* della cellula normale e trasformata;
- attività costitutiva dei recettori associati a G proteine e meccanismo d'azione degli agonisti inversi;
- ruolo del *signalling* adrenergico nella genesi della ipertrofia compensatoria e patologica;
- sintesi di nuovi inibitori delle tirosinchesi e loro efficacia nel controllo della progressione tumorale;
- oligomerizzazione dei recettori di membrana e amplificazione della risposta farmacologica;
- ruolo delle caveoline nell'import ed export dei lipidi cellulari e nei meccanismi che regolano l'omeostasi delle membrane cellulari.

### *Attività istituzionali e di controllo:*

- accertamento della qualità, efficacia e sicurezza dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione;
- valutazione dei dossier di specialità medicinali da autorizzare con procedura europea di mutuo riconoscimento;
- consulenza sui problemi riguardanti la sintesi organica e la verifica strutturale di composti organici.

## Reparto Farmacologia per la salute del bambino e della donna

### *Missione:*

- studi e ricerche al fine di garantire l'efficacia e la sicurezza dei farmaci di uso pediatrico; il rapporto rischio-beneficio in farmacologia pediatrica (farmaci antidolorifici, antineoplastici, ormoni, ecc.);
- proporre linee guida per la terapia di malattie del bambino;
- collaborare alle linee guida per malattie orfane pediatriche;
- *fetal and developmental programming* e rischio emergente per patologie dismetaboliche dell'adulto;
- studiare le differenze donna-uomo (*gender difference*) in campo fisiologico e farmacologico;

- individuare percorsi terapeutici differenti nei due sessi (*gender medicine*);
- farmacologia dei disturbi cognitivi e del comportamento;
- farmacologia del dolore e meccanismi di nocicezione.

*Attività di ricerca:*

- fisiologia, patologia e prevenzione farmacologica degli effetti indotti dallo stress neonatale;
- farmacologia perinatale e dello sviluppo;
- modelli di farmacocinetica;
- regolazione della funzionalità vascolare periferica;
- meccanismi alla base delle differenze genere-dipendenti nel sistema vascolare periferico;
- modelli sperimentali di farmacologia previsionale e di patologie genere-dipendenti in campo cardiovascolare;
- autacoidi e reattività cardiopolmonare;
- regolazione farmacologica della tolleranza/dipendenza;
- invecchiamento cerebrale;
- fisiopatologia e tossicologia della riproduzione;
- neurofisiologia cerebrale e plasticità sinaptica;
- *imaging* funzionale.

*Attività istituzionali e di controllo*

- analisi del rapporto rischio/beneficio in farmacologia;
- linee guida per registrazioni multi stato;
- *assessment report*-Mutui riconoscimenti – pareri sull'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche con farmaci di nuova istituzione;
- autorizzazioni per la sperimentazione animale;
- controlli di farmaci in qualità;
- studio di effetti avversi di farmaci;
- partecipazione al Comitato di bioetica dell'ENEA;
- partecipazione a gruppi di studio su: neuropsicofarmacologia (Registro Nazionale per ADHD; CBG/MEB);
- partecipazione al *Network of Excellence* europeo TEDDY di farmacologia pediatrica;
- partecipazione alla Commissione permanente per la revisione e pubblicazione della Farmacopea Ufficiale.

## **Reparto Farmacologia pre-clinica**

*Missione:*

- validare i modelli sperimentali per la definizione del potenziale effetto in clinica dei farmaci attivi su patologie di organi vitali quali cuore e cervello;
- identificare nuove strategie terapeutiche per il trattamento farmacologico della farmacodipendenza e dello scompenso cardiaco;
- studiare i meccanismi alla base della tolleranza e della dipendenza dei farmaci psicotropi;
- mettere a punto strategie terapeutiche sperimentali delle patologie cardiovascolari attraverso la costruzione e lo studio di ceppi di topi geneticamente modificati.

*Attività di ricerca:*

- studio dei determinanti biochimici della “vulnerabilità” alla dipendenza di farmaci da abuso e della tolleranza agli effetti di farmaci ansiolitici, anticonvulsivanti e ipnotici;
- espressione genomica comparativa nelle diverse fasi dello scompenso cardiaco sperimentale nel topo;
- effetto della mobilitazione di cellule staminali indotta da G-CSF sul rimodellamento e sulla funzione ventricolare del topo infartuato;
- partecipazione a studi clinici con farmaci cardiovascolari e psicotropi.

*Attività istituzionali e di controllo:*

- commissione dell’Istituto per l’ammissibilità dei nuovi farmaci alla sperimentazione clinica di fase I;
- pareri per l’ammissibilità dei nuovi farmaci sperimentazione clinica di fase I;
- pareri sull’autorizzazione alla sperimentazione animale;
- pareri su efficacia e tollerabilità dei farmaci;
- consulenza interna ed esterna sulle procedure e sulle documentazioni di efficacia e tollerabilità riguardanti l’autorizzazione alla sperimentazione clinica.

**Reparto Farmacopea e qualità dei medicinali***Missione:*

- svolgere attività di ricerca, valutazione di dossier e controllo della 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;
- costituire il riferimento e il supporto logistico per le attività di Farmacopea, nazionale e internazionale;
- verifica della implementazione delle norme GMP nella produzione di farmaci.

*Attività di ricerca:*

- sviluppo di sistemi di separazione ad elevate prestazioni basati sul riconoscimento molecolare stereoselettivo e loro applicazione allo studio dell’attività biologica *in vitro* e *in vivo* di singoli enantiomeri di composti chirali di nuova progettazione;
- sviluppo di metodiche analitiche per la determinazione di farmaci e loro metaboliti in fluidi biologici, finalizzata alla valutazione della sicurezza dei medicinali;
- sviluppo di metodiche analitiche per attività di controllo e di Farmacopea Europea;
- attività di studio e documentazione finalizzata alla revisione e alla pubblicazione della Farmacopea Ufficiale.

*Attività istituzionali e di controllo:*

- ideazione e realizzazione di attività ispettive GMP, valutazione di dossier per AIC chimici e biologici, valutazione di dossier per l’accertamento dei requisiti di prodotti farmaceutici di nuova istituzione (Comma C);
- attività di segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana: punto nazionale di riferimento per i rapporti con il Segretariato della Farmacopea Europea e per tutte le attività inerenti la revisione e pubblicazione della Farmacopea Ufficiale Italiana;
- elaborazione di monografie connessa all’attività del Gruppo di Esperti 10A, 10C, 10D, 6 della Farmacopea Europea;

- partecipazione a studi collaborativi per la definizione di materiali di riferimento della Farmacopea Europea, nell’ambito dell’EDQM;
- coordinamento dell’attività di valutazione e di controllo della composizione dei medicinali nell’ambito del programma annuale di farmacovigilanza;
- attività di valutazione e di controllo connessa alla presenza di corpi estranei e difetti nelle specialità medicinali e alle reazioni avverse;
- 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: Commissione permanente per la revisione e la pubblicazione della Farmacopea Ufficiale Italiana; Gruppi di lavoro della Farmacopea Ufficiale Italiana; Commissione di Farmacopea Europea. Segretariati delle Farmacopee Nazionali. Gruppo 10A della Farmacopea Europea. Attività ispettiva GMP.

### **Reparto Medicine complementari, naturali e tradizionali. Sicurezza dei prodotti cosmetici**

#### *Missione:*

- effettuare l’analisi sanitaria dei prodotti cosmetici;
- ottenere, attraverso l’isolamento e l’identificazione strutturale dei metaboliti secondari da piante usate nelle medicine tradizionali, sostanze naturali come modelli molecolari per lo sviluppo di nuovi farmaci o nuovi rimedi terapeutici e al contempo trovare una rispondenza tra i principi attivi isolati e il “tradizionale uso medicinale”.

#### *Attività di ricerca:*

- identificazione, caratterizzazione e valutazione bio-farmacologica di sostanze naturali da piante della Medicina Tradizionale afro-americana;
- determinazione di costituenti attivi in droghe vegetali dello stesso genere ma di specie diversa da quelle indicate in Farmacopea;
- sviluppo di modelli *in vitro* per l’analisi morfologico-ultrastrutturale degli effetti di sostanze naturali con possibile attività farmacologica;
- valutazione di sicurezza dei preparati erboristici;
- sviluppo di metodologie chimiche e microbiologiche per la verifica della qualità e sicurezza dei prodotti cosmetici.

#### *Attività istituzionali e di controllo*

- analisi di revisione dei prodotti cosmetici;
- attività di controllo istituzionale dei farmaci;
- valutazione e controllo di prodotti medicinali a base di droghe vegetali e sostanze naturali, utilizzati nella “medicina alternativa”;
- attività di consulenza richieste dall’Autorità Giudiziaria in merito a sostanze naturali in preparazioni erboristiche e medicinali;
- pareri connessi con le procedure di registrazione centralizzata e di Mutuo Riconoscimento in ambito UE;
- Assicurazione della qualità per il Dipartimento del Farmaco.



## Reparto Qualità dei farmaci di origine chimica

### *Missione:*

- svolgere attività di valutazione, controllo e ricerca sulla qualità dei farmaci di origine chimica per uso umano;
- partecipare al programma annuale di farmacovigilanza;
- monitorare e valutare il fenomeno della contraffazione farmaceutica in Italia e studiare idonee azioni di contrasto.

### *Attività di ricerca:*

- studio della qualità dei farmaci di sintesi chimica;
- sviluppo e convalida di metodi di screening per l'analisi di farmaci potenzialmente contraffatti e loro applicazione all'analisi di campioni sospetti provenienti, in particolare, dall'e-commerce e da Paesi in via di sviluppo;
- studio di problematiche complesse relative alla similarità ed eventualmente alla bioequivalenza di farmaci generici/equivalenti attraverso la realizzazione di strategie analitiche, lo sviluppo e la convalida di metodi atti a discriminare tra formulazioni uguali o simili (in particolare saggi di dissoluzione *in vitro*);
- caratterizzazione degli stadi di oligomerizzazione e aggregazione della calcitonina, farmaco peptidico impiegato in patologie geriatriche, e del loro effetto sulla efficacia e sicurezza d'uso del farmaco;
- studio delle proprietà di stato solido dei farmaci di uso consolidato;
- studi di modellistica molecolare sull'interazione tra molecole di sintesi e modelli recettoriali;
- calcolo di descrittori molecolari per lo studio della correlazione struttura-tossicità;
- messa a punto e applicazione di tecniche di risonanza magnetica nucleare in ambito biofarmacologico;
- studio sulle problematiche di qualità dei farmaci per uso umano che si riscontrano nella valutazione dei dossier regolativi delle Procedure Europee;
- revisione critica delle linee guida e della letteratura inerenti la stima dell'incertezza di misura, accompagnata da studi pratici volti a determinare la trasferibilità delle metodiche esistenti all'attività istituzionale di controllo del Dipartimento del Farmaco.

### *Attività di valutazione e di controllo:*

- 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);
- elaborazione di monografie della Farmacopea Europea (EDQM);
- attività di valutazione e di controllo della composizione dei medicinali nell'ambito del programma annuale di farmacovigilanza;
- attività di valutazione e di controllo connessa alla difettosità dei medicinali e alle reazioni avverse;
- attività di valutazione e di controllo connessa alla contraffazione farmaceutica;
- attività di valutazione dei dossier regolativi di Procedure Europee Centralizzate e stesura dell'Assessment Report per l'immissione in commercio di un farmaco;
- attività di valutazione dei dossier regolativi di Procedure Europee per l'immissione in commercio di un farmaco (Procedure Decentrate e di Mutuo Riconoscimento) e delle richieste di variazione di Tipo II dei dossier regolativi;

- coordinamento delle attività connesse alla registrazione dei presidi medico-chirurgici (disinfettanti) e valutazione della parte chimica dei dossier;
- partecipazione ai lavori di organismi internazionali e nazionali: OMCL *network*; Gruppo 10 B della Farmacopea Europea (Chimica organica - prodotti di sintesi); Commissione Consultiva del Farmaco Veterinario; Gruppo tecnico di lavoro ai sensi dell'art. 7 DM 15 luglio 2004; Commissione Consultiva Biocidi; collaborazione con l'AIFA, il Ministero della Salute e i Carabinieri NAS nell'ambito di un gruppo di lavoro *ad hoc* costituito per sviluppare attività atte a contrastare il fenomeno della contraffazione farmaceutica in Italia e collaborazione con organismi internazionali (OMS, CoE, EDQM).

### **Reparto Ricerca clinica e farmacologia sperimentale**

#### *Missione:*

- sviluppare, in collaborazione con gli altri dipartimenti e centri dell'ISS e con i più avanzati centri di ricerca clinica e farmacologica nazionali e internazionali, attività di ricerca clinica su terapie innovative e strategie terapeutiche a grande impatto di sanità pubblica;
- creare e sviluppare reti clinico-terapeutiche e dipartimenti funzionali ai quali fornire servizi di supporto e di coordinamento.

#### *Attività di ricerca:*

- progettazione di studi clinici multicentrici di importanza strategica;
- gestione delle fasi preliminari della ricerca;
- coordinamento delle attività di monitoraggio;
- gestione degli adempimenti relativi alla farmacovigilanza;
- gestione del flusso dei dati e supporto per il data entry;
- supporto per l'esecuzione di analisi intermedie e finali sui dati.

#### *Attività istituzionali e di controllo:*

- gestione delle procedure relative al *Quality Control* e *Quality Assurance* degli studi clinici;
- sviluppo di progetti nazionali di formazione agli operatori coinvolti nelle sperimentazioni cliniche dei farmaci;
- supporto per l'applicazione degli standard internazionali per la sperimentazione clinica.

## DIPARTIMENTO DI MALATTIE INFETTIVE, PARASSITARIE ED IMMUNOMEDIATE

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

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

### Resoconto attività 2006

Il Dipartimento ha svolto nel 2006 le attività di ricerca programmate più altre attività connesse alle emergenze infettivologiche e a nuovi piani di ricerca iniziata anche su committenze esterne. Nel complesso, sono proseguiti con successo:

- gli studi sui vaccini virali e batterici con particolare riguardo al vaccino anti-HIV, anti-tubercolare, anti-Candida e contro il virus del papilloma, anche attraverso l'utilizzazione di rapporti con altri enti di ricerca;
- gli studi di patogenesi delle malattie batteriche, virali, micotiche e parassitarie con la scoperta di vari fattori di virulenza nelle singole patologie, la risposta immunitaria ad esse collegata e la messa a punto di validi modelli animali per detti studi;
- i meccanismi delle allergie, delle patologie immunomediate e dei relativi interventi terapeutici con particolare riguardo alle malattie cronico-degenerative, anche attraverso idonei modelli sperimentali e l'uso dei probiotici, in quest'ultimo caso con sostanziali progressi nella modellistica animale;
- la generazione e l'espansione di banche dati di rilievo nazionale quale, ad esempio, la banca dati dei batteri antibiotico-resistenti, con la determinazione dei vari meccanismi genetici alla base di questo fenomeno, e delle patologie batteriche gravi in Italia;
- le attività di controllo e consulenza nel settore dei vaccini batterici e virali nonché delle immunoglobuline e di altri prodotti del sangue; le attività di controllo dei vaccini hanno riguardato più di 500 lotti vaccinali con una particolare rilevanza per i vaccini controllati

tramite specifico rapporto con l'OMS, mentre per le immunoglobuline più i fattori della coagulazione del sangue più di 480. In proposito, il gruppo IBL è stato auditato ufficialmente dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, con risultati pienamente soddisfacenti;

- le attività diagnostiche con i vari Centri di Riferimento per malattie batteriche, virali, per la malaria e la trichinellosi e le altre parassitosi che hanno comportato la messa a punto di metodologie molecolari avanzate nonché approcci alla tipizzazione molecolare di grande impatto nella sanità pubblica;
- le potenziali emergenze naturali tipo la pandemia influenzale e la preparazione agli attacchi bioterroristici che hanno comportato la creazione di specifici gruppi di lavoro, la messa a punto di nuovi metodi diagnostici e terapeutici e una intensa e continua consulenza per le organizzazioni nazionali e internazionali oltre alla partecipazione con successo ai controlli di qualità internazionale. Soprattutto grande impegno ha richiesto la partecipazione ai piani nazionali per le emergenze, in particolare la pandemia influenzale;
- lo studio delle prevalenze e incidenze delle malattie virali e batteriche, con particolare riguardo all'HIV e a quelle sessualmente trasmesse, anche attraverso l'applicazione di avanzate tecnologie bioinformatiche, con le cui applicazioni sono state ottenute informazioni rilevanti su particolari eventi epidemici (infermiere in Libia).

Tutte queste attività sono state concretizzate dai nostri ricercatori e tecnici, oltre ai numerosissimi documenti e protocolli tecnici, in più di 300 pubblicazioni, di cui più di 150 su qualificate riviste internazionali molte delle quali con alto *impact factor* e al top della categoria delle malattie infettive, microbiologia, immunologia e virologia. Inoltre i ricercatori del Dipartimento hanno generato brevetti nell'area dei vaccini e dei diagnostici, alcuni dei quali già opzionati da rilevanti industrie nazionali e internazionali per lo sviluppo dei relativi prodotti.

## **Descrizione dei reparti**

### **Reparto Epatiti virali**

Il Reparto esegue studi sulla biologia, patogenesi, diagnostica e terapia delle epatiti virali e si occupa della prevenzione attraverso vaccini anti-epatite.

### **Reparto Epidemiologia**

Il Reparto esegue lo studio dell'incidenza e della trasmissione delle malattie infettive, con speciale riguardo alle malattie della povertà (HIV, tubercolosi, malaria) e a quelle sessualmente trasmesse; predispone inoltre interventi in caso di emergenze e riemergenze infettivologiche.

### **Reparto Immunità antinfettiva**

Il Reparto cura lo studio dei meccanismi immunologici alla base della suscettibilità/protezione contro le malattie infettive, con particolare enfasi sulla generazione di nuovi approcci alla prevenzione e alla cura delle malattie infettive attraverso strumenti immunologici.

**Reparto Malattie batteriche gastroenteriche e neurologiche**

Il Reparto effettua studi sulla biologia, patogenesi, diagnostica e terapia delle malattie batteriche dell'apparato gastroenterico e neurologico.

**Reparto Malattie batteriche respiratorie e sistemiche**

Il Reparto conduce studi sulla biologia, patogenesi, diagnostica e terapia delle malattie batteriche dell'apparato respiratorio e sistemiche.

**Reparto Malattie immunomediate**

Il Reparto cura lo studio dei meccanismi di disregolazione del sistema immunitario ai fini della comprensione e del controllo delle patologie immunomediate.

**Reparto Malattie parassitarie gastroenteriche e tissutali**

Il Reparto si interessa allo studio degli agenti di parassitosi gastroenteriche e sistemiche, con particolare riguardo alla biologia, patogenesi, diagnosi e terapia di dette parassitosi.

**Reparto Malattie trasmesse da vettori e sanità internazionale**

Il Reparto effettua studi epidemiologici, eziologici e di biologia dei vettori per la prevenzione e il controllo della malaria e di altre parassitosi trasmesse dai vettori, con particolare riferimento alla sanità internazionale e agli interventi ad essi connessi.

**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.

**Reparto Malattie virali e vaccini inattivati**

Il Reparto si interessa allo studio della biologia, patogenesi, diagnostica e terapia di malattie virali di vari apparati organici ed effettua studi sulla composizione, sicurezza ed efficacia di vaccini virali inattivati finalizzati al controllo di stato di detti vaccini e alla consulenza agli organismi nazionali e internazionali.

**Reparto Micosi superficiali e sistemiche**

Il Reparto effettua studi sugli agenti fungini di malattie, con particolare riguardo alla patogenesi, diagnostica e terapia delle micosi dell'ospite immunocompromesso.

**Reparto Patogenesi molecolare (geno-proteomica infettivologica)**

Il Reparto cura lo studio dei meccanismi di patogenesi microbica (virale, batterica, parassitaria) con messa a punto di strumenti innovativi di ricerca nel campo della post-genomica e della proteomica.

**Reparto Prodotti biologici**

Il Reparto effettua studi sulla composizione, sicurezza ed efficacia dei prodotti biologici non vaccinali finalizzati al controllo di stato di detti prodotti e alla consulenza agli organismi nazionali e internazionali.

**Reparto Vaccini batterici**

Il Reparto esegue studi sulla composizione, sicurezza ed efficacia dei vaccini batterici finalizzati al controllo di stato di detti vaccini ed alla consulenza agli organismi nazionali e internazionali.

## DIPARTIMENTO DI SANITÀ ALIMENTARE E ANIMALE

Il Dipartimento di Sanità Alimentare e Animale (SAAN) ha l'obiettivo della tutela della salute e del benessere della popolazione attraverso lo sviluppo di conoscenze, strumenti e strategie mirati alla sicurezza delle produzioni alimentari e alla lotta contro le zoonosi, e allo studio dei rapporti fra alimentazione, nutrizione e salute. Le attività di ricerca, consulenza e supporto tecnico-scientifico svolte dal SAAN riguardano principalmente le seguenti problematiche:

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

Il Dipartimento si articola nei seguenti Reparti:

- Alimentazione, nutrizione e salute
- Encefalopatie spongiformi trasmissibili e malattie infettive emergenti degli animali
- Profilassi e controllo delle zoonosi batteriche e igiene zootecnica
- Rischio chimico nella filiera produttiva e qualità del controllo
- Zoonosi trasmesse da alimenti ed epidemiologia veterinaria

Il Dipartimento svolge i seguenti compiti e funzioni:

- svolge e coordina studi e ricerche scientifiche nei settori di competenza;
- fornisce pareri scientifici nel settore della sicurezza alimentare e della sanità animale e assistenza tecnica e scientifica nell'applicazione delle normative emesse da organismi internazionali;
- promuove e coordina lo sviluppo e l'applicazione di metodologie per la valutazione del rischio e del rapporto rischio-beneficio;
- promuove e coordina lo sviluppo e l'applicazione di sistemi di sorveglianza epidemiologica delle zoonosi; raccoglie, analizza e divulga dati scientifici curando, a tal fine, il collegamento e il coordinamento delle organizzazioni che operano in Italia nel settore della sanità alimentare e animale, con particolare riferimento agli Istituti Zooprofilattici Sperimentali;
- attua programmi e iniziative finalizzate all'identificazione dei rischi emergenti e fornisce consulenza e supporto scientifico nella gestione delle crisi;
- collabora alle attività finalizzate a rendere disponibili informazioni chiare e affidabili in materia di sicurezza alimentare e sanità animale;
- fornisce valutazioni di prodotti immunologici veterinari;
- opera quale Laboratorio Comunitario di Riferimento per i residui e i contaminanti negli alimenti;
- opera quale Laboratorio Comunitario di Riferimento per le infezioni da *Escherichia coli*; con particolare riferimento ai ceppi produttori di verocitotossine (VTEC)
- opera quale Laboratorio Nazionale di Riferimento per le infezioni da *Escherichia coli*;

- opera quale Laboratorio Nazionale di Riferimento per i residui di farmaci veterinari e i contaminanti negli alimenti;
- opera quale Laboratorio Nazionale di Riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle malattie da prioni degli animali;
- opera quale Organismo di Riconoscimento dei Laboratori di analisi dei prodotti alimentari;
- opera quale Registro nazionale della Celiaca;
- è sede del Centro di Collaborazione WHO-FAO sulla Sanità Pubblica Veterinaria.

L'attività di servizio del Dipartimento include consulenze, accertamenti ispettivi, controlli analitici, indagini igienico-sanitarie, programmi di valutazione esterna di qualità.

## Resoconto attività 2006

Nel corso del 2006 il Dipartimento ha svolto attività di ricerca, controllo, consulenza e intervento che hanno interessato i settori di sotto descritti e che saranno proseguite e ampliate nell'anno 2007.

Nell'ambito della Sanità pubblica veterinaria, sono state condotte ricerche sulla patogenesi e la risposta immunitaria di malattie infettive degli animali oggetto di profilassi di Stato, quali la Brucellosi e il Carbonchio. Sono stati inoltre condotti studi diagnostico-epidemiologici sull'influenza aviaria e sulle infezioni da coronavirus negli animali.

Nel campo delle zoonosi trasmesse da alimenti sono continuati gli studi sui fattori di virulenza di *E. coli* (il sierotipo O157 e altri sierotipi di *E. coli* produttori di verocitotossine patogeni per l'uomo) e sui serbatoi animali e i meccanismi di trasmissione di queste infezioni. Nel corso dell'anno, il Dipartimento è stato designato dal Ministero della Salute quale Laboratorio Nazionale di Riferimento per le infezioni da *Escherichia coli* e dalla DG-SANCO della commissione Europea quale *Community Reference Laboratory (CRL) for Escherichia Coli, including Verotoxigenic E. Coli (VTEC)*.

Nel campo delle infezioni virali trasmesse da alimenti sono stati studiati diversi episodi epidemici di infezione da Norovirus. La caratterizzazione genetica dei ceppi coinvolti ha permesso di depositare le relative sequenze geniche nel database europeo di queste infezioni. Sono proseguite anche le indagini sugli animali che potrebbero svolgere il ruolo di serbatoio naturale. Queste hanno consentito di descrivere per la prima volta in Italia la presenza del virus dell'epatite E nelle feci di suini di allevamento e di cinghiali.

Nel settore dell'epidemiologia veterinaria sono proseguite le attività di sorveglianza sulle zoonosi trasmesse da alimenti e sull'antibioticoresistenza in batteri di origine animale.

Nel campo delle encefalopatie spongiformi trasmissibili (TSE) è stato condotto un vasto programma di studio dei fattori genetici, patogenetici e biochimici responsabili della sensibilità/resistenza alle TSE e sono state indagate le basi molecolari della variabilità dei ceppi di prioni e della barriera di trasmissione interspecifica. Le attività di controllo e parere hanno riguardato i farmaci veterinari, con particolare riferimento ai presidi immunologici, alla diagnosi di laboratorio di malattie infettive degli animali.

Oltre a studi volti alla tutela del benessere degli animali da esperimento, è stato avviato un progetto avente l'obiettivo di sviluppare strategie volte alla riduzione dell'utilizzo di animali di laboratorio.

Nel campo della Sicurezza alimentare sono state condotte ricerche volte a indagare la sicurezza degli alimenti, sia in termini chimici che biologici, e garantire la salute umana e animale dal rischio correlato alla presenza di residui o contaminanti negli alimenti. In



particolare, le ricerche hanno investito l'analisi del rischio correlato alla presenza di residui negli alimenti di origine animale o vegetale, l'analisi del rischio chimico nelle produzioni zootecniche e alimentari, l'analisi del rischio alimentare da contaminanti ambientali, l'analisi del rischio da sostanze a potenziale attività endocrina, la sorveglianza delle zoonosi trasmesse da alimenti, la qualità alimentare e le patologie umane di origine alimentare. L'analisi integrata degli aspetti di salute umana e sanità animale ha riguardato le zoonosi trasmesse con gli alimenti e la resistenza agli antimicrobici batterici in batteri di origine animale.

L'attività di consulenza, controllo e comunicazione del rischio viene attuata mediante la partecipazione ad attività regolatorie a livello nazionale e internazionale, nei campi della sicurezza alimentare e dell'analisi del rischio chimico, e nello sviluppo di sistemi tesi a garantire l'affidabilità dei dati analitici nel controllo dei medicinali veterinari e dei residui e contaminanti nella filiera alimentare.

È stato inoltre avviato, nell'ambito del VI programma quadro dell'EU, il progetto SafeFoodEra con l'obiettivo di coordinare i programmi di ricerca nazionali sulla sicurezza alimentare, e creare una piattaforma europea per la protezione dei consumatori contro i rischi da alimenti. Continua l'attività di messa a punto dei processi microbiologici innovativi basati su probiotici per il miglioramento delle produzioni alimentari e per l'aumento dell'ecocompatibilità dei processi biotecnologici, e l'utilizzo di nanotecnologie applicate per identificare la presenza di patogeni in matrici biologiche e per individuare formulazioni antigeniche innovative.

Nell'ambito degli studi relativi ad alimentazione, nutrizione e salute, l'attività di ricerca ha riguardato la malattia celiaca e altre patologie autoimmuni, l'invecchiamento e le patologie croniche-degenerative. È stata valutata l'efficacia di tre gruppi di fattori protettivi sulla mucosa intestinale del celiaco. È stato dimostrato che macromolecole quali N-acetilglucosamina e alcuni enzimi prodotti da ceppi di lattobacilli sono in grado di ridurre la tossicità dei peptidi del glutine. Sono continuati infine gli studi per valutare l'attività protettiva di un peptide di 10 aa. (p.m. 1156 Da), individuato nella frazione proteica di alcune varietà di frumento duro, risultato capace di inibire l'attivazione di linfociti T mucosali e periferici dei celiaci. Sono state effettuate ricerche sugli effetti cronici della restrizione calorica e proteica e dell'esercizio fisico nel rallentare i processi d'invecchiamento e nel prevenire le malattie croniche associate all'obesità viscerale (diabete, malattie cardiovascolari e cancro). Sono state effettuate ricerche sui rapporti fra alimenti ricchi in acidi grassi poliinsaturi, particolarmente della serie n-3, per il loro ruolo nella prevenzione del rischio cardiovascolare. Infine, nell'ambito dello studio della interazione genotipo-ambiente nella patogenesi della adrenoleucodistrofia (X-ALD) è stato messo a punto un nuovo metodo, basato sul DHPLC.

Nell'ambito del servizio di valutazione esterna di qualità (VEQ) per la determinazione di elementi in traccia in fluidi biologici di origine umana o animale sono stati eseguiti quattro esercizi di VEQ per il dosaggio di Pb e Cd nel sangue, Al, Cu, Zn e Se nel siero, As, Co, Cr, Cu, Mn, Ni, Pb e Tl nelle urine.

## Descrizione dei reparti

### Reparto Alimentazione, nutrizione e salute

Il Reparto svolge attività di ricerca e consulenza nella prevenzione e controllo delle patologie 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.

### **Reparto Encefalopatie spongiformi trasmissibili e malattie infettive emergenti degli animali**

I compiti del Reparto sono quelli di svolgere ricerche sulle Encefalopatie spongiformi trasmissibili 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;
- sviluppa modelli animali per la valutazione dei possibili interventi profilattici e terapeutici, anche in riferimento alle eventuali patologie umane.

### **Reparto Profilassi e controllo delle zoonosi batteriche e igiene zootecnica**

I compiti del Reparto sono quelli di svolgere ricerche mirate alla profilassi e al controllo delle principali zoonosi negli animali serbatoio, con particolare riferimento alle zoonosi oggetto di profilassi di Stato. A tal fine, il Reparto svolge ricerche sui meccanismi patogenetici che condizionano la malattia e sulla risposta immunitaria dell'ospite vertebrato indotta dall'infezione. Il Reparto inoltre:

- elabora e standardizza metodi diagnostici per l'identificazione dei diversi agenti eziologici secondo le richieste o le indicazioni dei centri di riferimento internazionali, collaborando con i Centri Nazionali di Riferenza presso gli Istituti Zooprofilattici Sperimentali;
- controlla le produzioni degli Istituti Zooprofilattici Sperimentali destinate alle profilassi di Stato, come previsto dalle relative direttive comunitarie in materia di zoonosi.

### **Reparto Rischio chimico nella filiera produttiva e qualità del controllo**

Il Reparto svolge compiti in materia di analisi del rischio connesso ai trattamenti zootecnici e terapeutici, ai trattamenti illeciti con sostanze chimiche, all'uso di additivi (farmaci veterinari e prodotti di uso veterinario, additivi alimentari e dei mangimi) e ai contaminanti ambientali (metalli pesanti, contaminanti organici) nella filiera di produzione degli alimenti. Le attività di intervento riguardano la farmacovigilanza dei medicinali veterinari e degli alimenti per animali, nonché i residui e contaminanti negli animali e negli alimenti di origine animale. Al Reparto fa capo il Laboratorio Nazionale di Riferimento dei Residui di sostanze farmacologicamente attive e di contaminanti negli animali e negli alimenti di origine animale (DL.vo 4 agosto 1999 n. 336, pubblicato nella GU 30 settembre 1999, n. 230) e l'Organismo responsabile della valutazione e del riconoscimento dei laboratori di analisi dei prodotti alimentari.

### **Reparto Zoonosi trasmesse da alimenti ed epidemiologia veterinaria**

I 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 a alla loro tracciabilità lungo la filiera di produzione degli alimenti, l'analisi dei fenomeni di farmaco-resistenza 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 Istituti Zooprofilattici Sperimentali.

## DIPARTIMENTO DI TECNOLOGIE E SALUTE

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

- La radioterapia e la diagnosi precoce per i tumori e i processi biologici coinvolti, indagini a livello cellulare molecolare, metodi e tecniche avanzate di misura e di dosimetria.
- Studio dei meccanismi di azione a livello subcellulare e molecolare di agenti antitumorali di varia natura; studi ultrastrutturali dei meccanismi molecolari alla base del fenomeno della polifarmacoresistenza e responsabili delle caratteristiche di migrazione e invasività delle cellule tumorali; studio dell'attività antitumorale e/o chemiosensibilizzante di sostanze naturali.
- Ricerche, mediante approcci ultrastrutturali, biochimici, immunologici e di biologia molecolare, rivolte alla caratterizzazione delle interazioni tra patogeni e cellule sensibili e allo studio del meccanismo d'azione di sostanze naturali ad attività antibatterica e antivirale al fine di contribuire allo sviluppo di nuove terapie. Attività di controllo su dispositivi medici non attivi.
- Dispositivi medici di tipo cardiovascolare, biomeccanico e riabilitativo, biomateriali; criteri di *technology assessment* e controllo di qualità; certificazione CE. Protezione da agenti fisici.
- Valutazione e controllo dell'esposizione e dei rischi da radiazioni ionizzanti e non ionizzanti di varia origine sulla base metodi avanzati di monitoraggio, rivelazione e dosimetria, di studi epidemiologici e a carattere cellulare e molecolare.
- Valutazione e controllo dei rischi da materiale particolato.
- Predisposizione e uso di tecniche computazionali, di modelli teorici e simulazioni, per la valutazione del rischio e definizione di criteri di sicurezza e per la ricerca.

### Resoconto attività 2006

Nell'ambito della bioingegneria cardiovascolare l'attività ha riguardato:

- Uno studio sull'interferenza elettromagnetica prodotta da una Risonanza magnetica nucleare su dispositivi medici impiantabili attivi (pacemaker) sia *in vitro* che attraverso simulazioni numeriche tendente a valutare in particolare i gradienti termici indotti sulla punta dell'elettrocateretere.
- È iniziato, nell'ambito di progetti gestionali per le patologie a maggior impatto sociale, finanziati dal Ministero della Salute, un progetto di telemedicina sulla continuità assistenziale, tendente a realizzare un modello di valutazione domiciliare per pazienti post evento cardiovascolare acuto mediante telemonitoraggio di parametri cardiovascolari.
- È proseguita l'attività di analisi dei segnali elettrocardiografici di superficie ed endocavitari.
- È proseguito lo sviluppo di metodiche per la caratterizzazione fluidodinamica e biomeccanica di dispositivi impiantabili cardiovascolari, (stereo-PIV, ultrasuoni, pressione acustica, pressione arteriosa, vibrocardiografia), e la produzione di valvole cardiache colonizzate con cellule endoteliali e staminali.

- Certificazione di Tipo dei dispositivi medici impiantabili cardiovascolari in accordo con le direttive CEE (volume di attività relativa al solo reparto di Bioingegneria Cardiovascolare circa 300.000 €)

Nell'ambito della biomeccanica e delle tecnologie riabilitative, l'attività ha riguardato:

- Telemedicina/teleriabilitazione: modelli organizzativi; piattaforma per uso domiciliare; metodologia di valutazione di qualità.
- Strumentazione indossabile per: riabilitazione al cammino; monitoraggio termografico; posturografia e analisi movimenti transitori.
- Un modello di somministrazione di attività fisica adattata nell'ictus cerebrale.
- Consulenze per le tecnologie mediche nella cooperazione internazionale.
- Accertamento di idoneità tecnologica e strutturale dei centri di trapianto di organi.
- Certificazione di tipo per artroprotesi di anca.

Nell'ambito dei biomateriali e dei biosistemi, sono state svolte le seguenti attività:

- Misure, in numerosi soggetti, sull'organizzazione temporale della sincronizzazione sensorimotoria.
- Studio sulla nanostruttura di nanotubi di silicio e carbonio e biofisica di sistemi lipidici.
- Misure e applicazione di tecniche biomeccaniche, microtomografiche e laser per la valutazione di biomateriali e dispositivi impiantabili in odontoiatria.
- Valutazione e certificazione di dispositivi medici.
- Simulazione numerica in dosimetria.

Nell'ambito dei metodi ultrastrutturali per terapie innovative ultrastrutturali, l'attività di ricerca ha riguardato:

- Proseguimento degli studi *in vitro* di terapie innovative per il trattamento di tumori umani farmacoresistenti. I risultati ottenuti hanno permesso di dimostrare che: i) i liposomi cationici costituiscono un efficiente sistema di trasfezione nella terapia fotodinamica del glioblastoma, ii) l'estratto vegetale voacamina è un promettente agente chemiosensibilizzante, iii) i prodotti di ossidazione enzimatica della spermina esercitano attività citotossica su cellule tumorali farmacoresistenti, iv) esiste una relazione morfofunzionale tra la resistenza agli agenti antineoplastici e il potenziale invasivo delle cellule tumorali, v) l'antiossidante lauril gallato induce apoptosi in cellule tumorali farmacosensibili e farmacoresistenti.
- Nell'ambito della ricerca volta a studiare i meccanismi di farmacoresistenza in microorganismi patogeni, è stato rivelato che i componenti della parete cellulare giocano un ruolo importante in tali meccanismi.
- Il Reparto ha messo a disposizione le proprie risorse culturali e competenze tecnico-scientifiche collaborando a numerose attività di altri gruppi di ricerca interni ed esterni all'Istituto.

Nell'ambito della patologia infettiva ultrastrutturale, sono state condotte ricerche su:

- L'azione antimicrobica della lattoferrina, mediante approcci ultrastrutturali, biochimici, immunologici e di biologia molecolare. In particolare, come modello sperimentale sono stati utilizzati l'echovirus 6 e il virus BK e i risultati dei nostri studi hanno dimostrato che questa glicoproteina esercita una forte azione inibente non solo nei confronti di virus citopatici ma anche di virus oncogeni.
- Alcuni fattori di virulenza di *Listeria monocytogenes* e sulle interazioni tra *Listeria ivanovii* e cellule amniotiche. I risultati di queste ricerche hanno dimostrato sia che

*Listeria monocytogenes*, grazie allo sviluppo di acido-resistenza, è in grado di sopravvivere nell'ambiente acido e salino di diversi formaggi, sia che *Listeria ivanovii* è in grado di invadere e indurre apoptosi in cellule amniotiche umane.

- Sono state condotte indagini ultrastrutturali nell'ambito di collaborazioni con altri Dipartimenti dell'ISS.
- Sono state svolte attività di controllo su dispositivi medici non attivi.

Nell'ambito delle ultrastrutture dei contaminanti e dei materiali, sono stati effettuati studi su:

- La natura dell'estensione e dell'esposizione ad anfiboli fibrosi nel sito di Biancavilla (area con casi di mesotelioma) con la caratterizzazione e classificazione cristallografica delle fibre anfiboliche presenti nell'ambiente.
- L'influenza del fumo di tabacco sulle caratteristiche chimico-fisiche del particolato fine (PM10) in locali *indoor*.
- La componente "silice" nel PM10 di un ambiente urbano.
- Sono state effettuate attività di controllo e identificazione di corpuscoli estranei in farmaci e altri prodotti, in risposta a richieste dei NAS, di altri Dipartimenti e altri enti.

Nell'ambito della radioattività e dei suoi effetti sulla salute, l'attività di ricerca e controllo ha riguardato:

- Gli effetti dell'uranio impoverito sui militari (progetto CCM, Ministero della Salute, iniziato nel 2006).
- Il rischio radiologico causato da NORM (fosfogessi).
- L'inventario delle sorgenti Ra-226 presenti negli ospedali (terminato entro l'anno).
- L'emergenza da Po-210 (gestione e partecipazione a gruppi di studio a livello nazionale e internazionale).
- Proseguimento studio su dosi *indoor* derivabili da misure *outdoor*.
- Iniziato progetto CCM "Avvio del Piano Nazionale Radon".
- III anno mappatura radon e radiazione gamma (con Telecom).
- II anno partecipazione progetti WHO e UE sul Radon.

Nell'ambito dei modelli di sistemi complessi e della stima dei rischi, la ricerca è stata articolata secondo le seguenti linee:

- Modelli di sistemi neurali: Descrizione teorica di popolazioni neurali interagenti quando coesistono scale di tempo veloci e lente. Studio dell'apprendimento nel caso in cui il sistema debba imparare a classificare degli stimoli ignorando le caratteristiche dello stimolo irrilevanti per il compito da svolgere. Progettazione e costruzione di due chip VLSI che realizzano reti di neuroni capaci di apprendimento.
- Modelli di dinamica del DNA: Realizzazione di simulazioni numeriche della dinamica del DNA che hanno dimostrato che il riconoscimento di promotori richiede un modello più dettagliato di quelli finora adottati in letteratura.
- Ottimizzazione dei piani di trattamento in radioterapia: Utilizzo del codice MonteCarlo GEANT4 per la simulazione di un acceleratore per radioterapia. Allestimento e manutenzione di un cluster di calcolo di 30 nodi.
- Impatto sanitario di rilasci radioattivi: Valutazione, mediante il modello di calcolo "RANA" dell'impatto sanitario sulla popolazione italiana di un evento incidentale in impianti nucleari oltre frontiera, sulla base di stime aggiornate della quantità di prodotti di fissione rilasciata a seguito di un incidente severo caratterizzato da fusione del nocciolo. Analisi delle problematiche connesse con la disattivazione di impianti nucleari e con la gestione dei rifiuti radioattivi.

Nell'ambito della dosimetria delle radiazioni e difetti radio-indotti, la ricerca ha riguardato:

- Caratterizzazione clinica di rivelatori a diamante CVD.
- Interconfronti dosimetrici fra i Centri di Radioterapia sul territorio nazionale.
- Dosimetria retrospettiva con metodo EPR basata sull'uso dei denti come bioindicatori dell'esposizione individuale e prolungata alle radiazioni ionizzanti.
- Identificazione e dosimetria di alimenti irradiati, ai fini della loro sicurezza d'uso. Indagine nazionale e *proficiency test*.

Nell'ambito della fisica e tecnologia nucleare per la salute, la ricerca ha riguardato:

- Sviluppo di sistemi di rivelazione *single photon per imaging* molecolare per lo studio di patologie umane su modelli animali e diagnosi precoce di tumori.
- Realizzazione di trial clinici per la diagnosi del cancro della mammella.
- Finalizzazione di un sistema aviotrasportato per monitoraggio di radioattività in atmosfera e al suolo e inquinamento a bassa quota; ottenimento certificazione ENAC.
- Realizzazione test di produzione Fluoro-18 con iniettore TOP e allestimento prima sezione accelerante.
- Ricerca di base in fisica nucleare sperimentale, in supporto ai punti precedenti.

Nell'ambito della valutazione e qualità delle tecnologie, l'attività ha riguardato:

- Svolgimento delle attività ispettive presso i fabbricanti dei dispositivi medici ai fini della certificazione CE, nell'ambito dei compiti dell'Istituto quale Organismo Notificato per le Direttive europee 90/385 e 93/42. Svolgimento di ispezioni sia in collaborazione con il Ministero della Salute per la sorveglianza del mercato dei dispositivi medici sia per l'autorizzazione alle sale operatorie per le attività di trapianto.
- Attività come unità operativa del programma di ricerca "Promozione di un *Network* per la diffusione di *Health Technology Assessment* per la gestione delle tecnologie nelle Az. Sanitarie". Il progetto ha raggiunto la sua fine naturale nel giugno 2006.
- È stata proseguita l'attività di mantenimento e sviluppo del sito "Intralex" dell'ISS sulle norme collegate alla gestione dei dispositivi medici.
- Sviluppo dell'adozione della codifica GMDN nel il contesto normativo della certificazione dei dispositivi medici.
- Sviluppo di metodi originali della analisi dei *cluster* in applicazioni all'analisi della deambulazione.
- Prosecuzione del progetto di ricerca "Sistema RFID per la tracciabilità del paziente in strutture ospedaliere".
- Docenza per corsi sull'assicurazione della qualità per personale dell'Istituto.
- Coordinamento dell'Organismo Notificato per la certificazione dei dispositivi biomedici, per l'assicurazione di qualità (a livello interno all'Istituto e partecipazione a gruppi di lavoro internazionali)

Nell'ambito delle radiazioni non ionizzanti, l'attività ha riguardato:

- Sono iniziate le attività afferenti al Progetto del Centro Controllo Malattie (CCM) del Ministero della Salute, (valutazione e comunicazione dei rischi da esposizione ai campi elettromagnetici).
- Attività dei progetti europei EMF-NET e EIS-EMF sui campi elettromagnetici.
- Partecipazione alla Commissione ICNIRP (Presidenza).
- Studio epidemiologico sullo stato di salute di soggetti esposti a campi magnetici generati da elettrodotti.
- Sono continuate le ricerche di spettroscopia dielettrica.

- Prosecuzione della ricerca sui rischi da esposizione alla radiazione ultravioletta solare e da sorgenti artificiali (trattamenti estetici).
- In merito agli effetti della riduzione dell'ozono stratosferico, è continuato il lavoro di dosimetria personale (Progetto "Antartide") per quanto attiene le misure effettuate nella Terra del Fuoco.
- È continuata la collaborazione all'attività di valutazione sui possibili effetti dell'esposizione di personale militare ad uranio impoverito.
- Determinazioni richieste dai NAS e dalla magistratura sui puntatori laser giocattolo, oggetto di specifiche norme.

Nell'ambito della biofisica delle radiazioni ionizzanti e della fisica biomedica sono stati effettuati studi su:

- Il ruolo del fondo naturale di radiazione sulle risposte biologiche e biochimiche di cellule di mammifero in coltura (esperimenti sotto il tunnel del Gran Sasso dell'INFN, bassissimo fondo di radiazione).
- Il ruolo dell'interazione cellula-cellula (effetto "bystander") nella risposta alle basse dosi di radiazione (Progetto europeo "NOTE" - *non-targeted effects*).
- L'induzione e la riparazione delle doppie rotture del DNA in fibroblasti umani irradiati con particelle cariche di interesse radioprotezionistico (particelle alfa con irradiatorii dell'ISS) e terapeutico (ioni carbonio dell'acceleratore dei LNS-INFN). Le caratteristiche del danno al DNA e della sua riparazione (tecnica della fosforilazione dell'istone H2AX) sono risultate fortemente dipendenti dalla qualità (LET) della radiazione.
- La frammentazione del DNA cellulare (sulla base di un modello fenomenologico), con l'evidenza e quantificazione della non casualità delle rotture indotte dalle particelle cariche (in particolare da ioni ferro di alta energia, di rilievo per la radioprotezione nelle missioni spaziali).
- Tramite la risonanza magnetica nucleare (RMN), gli effetti di radiazioni di alto e basso LET sul metabolismo di cellule tumorali in coltura, e la relazione dei cambiamenti osservati nei segnali di RMN in tali cellule con i cambiamenti nel ciclo cellulare e all'instaurarsi di apoptosi a seguito dell'irraggiamento.
- Un tomografo a lettura ottica tridimensionale per la ricostruzione 3D della dose in dosimetri tessuto-equivalente, per applicazioni in radioterapia.
- La qualità in radioterapia e in radiodiagnostica, coordinando l'attività di gruppi di studio composti da esperti in materia.

Inoltre, valutazione e consulenza per il Comitato Consultivo della C.E. Programma di ricerca Euratom-Fissione Nucleare-Radioprotezione (rappresentanza italiana), Commissione Tecnica UNI-Energia Nucleare, per la CE su alcuni progetti Euratom e attività di consulenza e Segreteria scientifica per il Comitato Etico dell'ISS.

## Descrizione dei reparti

### Reparto Biofisica delle radiazioni ionizzanti e fisica biomedica

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 nell'uso delle radiazioni ad impatto sanitario.
- Studi volti all'ottimizzazione dei trattamenti radioterapici tramite il miglioramento delle conoscenze relative alla radiosensibilità cellulare mirate all'individuazione di indicatori predittivi con la RMN.
- 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.

### **Reparto Bioingegneria cardiovascolare**

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- sviluppo di sistemi di riconoscimento e classificazione di onde elettrocardiografiche di superficie ed endocavitarie;
- sviluppo di sistemi per conversione atriale, ausili tecnologici per il mappaggio elettrofisiologico e per l'ablazione di radiofrequenza, sistemi di valutazione emodinamica di pazienti con pacemaker innovativi;
- realizzazione di simulatori, misure di immunità elettromagnetica e sicurezza di dispositivi medici impiantabili;
- sviluppo di nuove metodiche per prove *in vitro* delle prestazioni di dispositivi medici, modellizzazione, simulazione e tecniche velocimetriche, rilevamento di malfunzionamenti, valutazione della sicurezza ed efficacia;
- sviluppo di nuova strumentazione per misure di biomeccanica ventricolare durante la cateterizzazione con esperienze *in vivo*.

### **Reparto Biomateriali e biosistemi**

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- caratterizzazione delle proprietà meccaniche dei biomateriali;
- controlli di competenza su dispositivi medici;
- materiali e tecniche in odontoiatria e implantologia dentale;
- microtomografia 3D di materiali e tessuti;
- studio sperimentale e caratterizzazione dei meccanismi di formazione di membrane modello, stabilità e possibile uso come rivestimento di dispositivi impiantabili;
- strategie di comportamento e controllo dei biosistemi;
- sistemi di calcolo avanzato per le nuove tecnologie;
- valutazione tecnologica *in vitro* dei trattamenti laser su biomateriali e dispositivi dentali.

### **Reparto Biomeccanica e tecnologie riabilitative**

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- sviluppo di strumenti e metodi per la valutazione funzionale del sistema neuromuscoloscheletrico e valutazione dell'abilità motoria;
- sviluppo di dispositivi, apparecchiature e metodi di supporto dell'intervento terapeutico basati sul potenziamento neuromuscolare e la sostituzione funzionale;
- sviluppo di sistemi di telemonitoraggio e teleassistenza per telemedicina;
- sviluppo di modelli biomeccanici per lo studio di alterazioni funzionali;
- valutazione degli esiti di interventi terapeutici e riabilitativi, inclusi impianti di endoprotesi (limitatamente agli aspetti strumentali) e trapianto di organi e tessuti di rilievo per il movimento, valutazioni di efficacia dei dispositivi per sostituzione, di ausili funzionali e di prodotti per la telemedicina;
- attività di certificazione di dispositivi medici impiantabili per la sostituzione dell'articolazione coxo-femorale;
- attività di verifica e controllo dei requisiti tecnologici e strutturali dei centri clinici di trapianti di organo.

### **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 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);
- identificazione e dosimetria di alimenti irradiati, ai fini della loro sicurezza d'uso;
- studio di modificazioni indotte in macromolecole biologiche (tecnica EPR).

### **Reparto Fisica e tecnologia nucleare per la salute**

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- studio e sviluppo di sistemi avanzati per la diagnosi precoce del cancro (mammella, prostata, altro);
- studio e sviluppo di sistemi di accelerazione di particelle per la radioterapia e per la produzione di radioisotopi;
- studio e sviluppo di sistemi per l'analisi *in vivo* di processi fisiologici e patologici;
- studio e sviluppo di sistemi avanzati per la rilevazione della radioattività ambientale;
- sviluppo e studio delle componenti elementari della materia e delle loro interazioni, in supporto ai punti precedenti.

### **Reparto Metodi ultrastrutturali per terapie innovative antitumorali**

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- studio e impiego di metodologie di indagine ultrastrutturale, morfologica, microanalitica e biofisica per lo studio dei meccanismi di azione a livello cellulare, subcellulare e molecolare di agenti antitumorali di varia natura;
- individuazione delle strutture subcellulari coinvolte nei meccanismi di azione di agenti antitumorali di largo impiego e di sostanze naturali con possibile attività farmacologica;
- studi ultrastrutturali dei meccanismi molecolari alla base della polifarmacoresistenza in oncologia;
- studi ultrastrutturali dell'interazione tra molecole ad azione antineoplastica e membrane modello.

### **Reparto Modelli di sistemi complessi ed applicazioni alla stima dei rischi**

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- sviluppo di tecniche computazionali per l'ottimizzazione dei sistemi di trattamento e stima del rischio radiobiologico (danno agli organi sani);
- 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);
- studio di modelli e stime di diffusione atmosferica di contaminanti radioattivi;
- studi di modelli teorici e simulazioni numeriche della dinamica del DNA;
- studi di neuroscienza computazionale e dispositivi elettronici neuromorfi;
- criteri di gestione per la messa in sicurezza dei rifiuti radioattivi;
- utilizzo di sistemi di calcolo avanzato per simulazioni Monte Carlo in applicazioni radioterapiche.

### **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 Radioattività e suoi effetti sulla salute**

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:

- stima quantitativa del rischio;

- studio delle sorgenti;
- stima dell’impatto sanitario della radioattività artificiale e naturale negli alimenti;
- problematiche sanitarie emergenti nel campo della radioattività (es. uranio impoverito e materiali a rilevante contenuto di radionuclidi naturali (NORM));
- tecniche avanzate di radiochimica (es. determinazione rapida dello <sup>90</sup>Sr nel latte materno);
- studio e sviluppo di tecniche di misura per la valutazione, anche retrospettiva, dell’esposizione alla radioattività, anche a supporto di studi epidemiologici.

### **Reparto Radiazioni non ionizzanti**

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- valutazione e riduzione dei rischi delle radiazioni non ionizzanti (campi elettrici e magnetici statici e a frequenze estremamente basse, campi elettromagnetici a radiofrequenza e microonde, radiazione infrarossa, visibile e ultravioletta, 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 Ultrastrutture dei contaminanti e dei materiali**

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 chimico-fisica di componenti delle frazioni granulometriche del PM10 (materiale particolato fine) mediante microscopia elettronica, spettroscopia elettronica a dispersione di energia, spettroscopia di foto-elettroni e classificazione delle particelle con metodi di analisi multivariata;
- studio della correlazione tra composizione delle particelle e risposta infiammatoria macrofagica cellulare a seguito di esposizione acuta e cronica;
- studio delle modificazioni indotte dal PM10 sulle funzioni e strutture cellulari (membrana citoplasmatica, organuli cellulari);
- caratterizzazione del particolato minerale in reperti autoptici di tessuto polmonare di soggetti umani a rischio;
- studi ultrastrutturali e cellulari degli eventuali effetti patologici e della biocompatibilità di materiali.

### **Reparto Valutazione e qualità delle tecnologie biomediche**

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- *Technology Assessment* in ambito sanitario e ospedaliero;
- valutazione della qualità delle tecnologie biomediche e della loro gestione;

- supporto all’implementazione della “assicurazione qualità” per l’ISS e per i singoli laboratori di prova;
- attività ispettiva dei sistemi di assicurazione di qualità dei fabbricanti di dispositivi medici ai fini della Certificazione CE;
- valutazione dei sistemi di assicurazione di qualità dei fabbricanti ai fini della sorveglianza del mercato dei dispositivi medici.

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

Nel corso del 2005 è stato costituito il “Centro Nazionale AIDS per la Patogenesi e Vaccini contro l’HIV/AIDS” (CNAIDS). Il Centro nasce come necessaria strutturazione delle attività istituzionali, scientifiche, progettuali e di coordinamento del Reparto AIDS del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate. Missione del Centro è la lotta contro l’HIV/AIDS e le sindromi associate tramite lo sviluppo di vaccini e approcci terapeutici innovativi basati sullo studio dei meccanismi patogenetici dell’infezione da HIV e della sua progressione. A tale scopo, il Centro è stato strutturato per svolgere una ricerca di tipo “traslazionale”, cioè dalla ricerca di base alla sperimentazione clinica. L’organizzazione dei Reparti riflette questa progettualità, necessaria per lo sviluppo di strategie preventive e terapeutiche. Avvalendosi del coordinamento di numerosi programmi nazionali e internazionali e della cooperazione con l’Industria, il Centro vuole assicurare l’implementazione e il trasferimento dei nuovi presidi preventivi e terapeutici al cittadino, garantendo, in una corretta sinergia tra pubblico e privato, il mantenimento delle proprietà intellettuali alle istituzioni pubbliche. Obiettivo del Centro è, infatti, assicurare i benefici della ricerca non solo ai Paesi sviluppati ma, soprattutto, ai Paesi dove l’infezione da HIV e l’AIDS rappresenta 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 2006

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

- *Programma Nazionale di Ricerca sull’AIDS (Finanziato dal Ministero della Salute)*  
Il Centro coordina il Programma Nazionale di Ricerca sull’AIDS, da anni il maggiore strumento del Ministero della Salute per stimolare, indirizzare e finanziare la ricerca pubblica sull’AIDS in Italia. Il Programma ha finanziato progetti di ricerca nei seguenti campi di studio/intervento: 1) Epidemiologia dell’HIV/AIDS; 2) Eziopatogenesi e studi immunologici e virologici dell’HIV/AIDS; 3) Ricerca clinica e terapia della malattie da HIV; 4) Coinfezioni, infezioni opportunistiche e tumori associati all’AIDS; 5) Intervento sociale e socio-psicologico; 6) Sviluppo di vaccini e biotecnologie innovative per la prevenzione e la cura dell’AIDS. In questo contesto, il Centro ha istituito, sin dal 1998, l’Azione Concertata Italiana per lo sviluppo di un Vaccino contro l’HIV/AIDS (ICAV). L’ICAV è un programma traslazionale (dalla ricerca di base alle sperimentazioni cliniche) che ha coinvolto più di 70 Centri di ricerca su tutto il territorio nazionale, ed è strettamente connesso ai programmi internazionali del Centro. Inoltre, il Centro ha

costituito l’Azione Concertata sul Sarcoma di Kaposi, il tumore più frequente nei soggetti infettati da HIV. Le attività di questa Azione Concertata sono volte allo sviluppo di terapie innovative contro i tumori associati all’AIDS e hanno portato ad una ricerca trasversale in campo oncologico.

- *Sperimentazioni cliniche (finanziate dal Ministero della Salute, Ministero degli Affari Esteri e dall’Agenzia Italiana del Farmaco)*

Il Centro ha sponsorizzato e coordinato sperimentazioni cliniche volte a valutare vaccini innovativi preventivi e terapeutici contro l’HIV/AIDS e terapie innovative contro l’angiogenesi e i tumori associati all’AIDS e, pertanto, trasferibili ai tumori in genere. Le sperimentazioni cliniche vaccinali si sono prefisse di valutare sicurezza, immunogenicità ed efficacia di vaccini preventivi e terapeutici basati sul Tat da solo o in combinazione con altri antigeni virali, utilizzando differenti sistemi di *delivery*, e verranno condotte sia in Italia che in Africa.

- *Sviluppo di nuove formulazioni e sistemi di delivery per vaccini e farmaci (progetto proposto per finanziamenti al Ministero dell’Istruzione, dell’Università e della Ricerca)*

Il progetto, in cooperazione con Università, Enti di ricerca e Industria, ha implementato strategie innovative preventive e terapeutiche basate su nuovi sistemi di *delivery* per aumentare l’efficacia di vaccini e farmaci contro malattie infettive e tumori.

A livello europeo nel 2006 il Centro ha continuato le sue attività in progetti, accordi e iniziative, nelle quali è leader e occupa posizioni altamente strategiche, tra i quali:

- *AIDS Vaccine Integrated Project (AVIP)*

L’AVIP è un Progetto Integrato (IP) europeo, coordinato dal Centro, finanziato nell’ambito del VI Programma Quadro (FP6), che integra il contributo di 20 Centri di ricerca e di industrie presenti in sei Paesi della Comunità Europea e in Sud Africa. Il progetto è volto alla sperimentazione di quattro nuovi vaccini contro l’HIV/AIDS, mediante l’esecuzione di trial clinici di fase I in Europa e studi di background, fattibilità e trasferimento tecnologico al Sud Africa per l’allestimento di futuri studi clinici di fase II/III.

- *Very Innovative Aids Vaccine (VIAV)*

Coordinato dal Centro, VIAV è uno *Specific Targeted Research Project (STREP)* finanziato dalla Comunità Europea (FP6), volto allo sviluppo di un vaccino anti-HIV altamente innovativo basato su un complesso molecolare tra Tat e all’Env di HIV. Il progetto ha coinvolto otto Centri di Ricerca e l’Industria in tre Paesi della Comunità Europea.

- *Mucosal Vaccines for Poverty Related Diseases (MUVAPRED)*

È un IP finanziato dalla Comunità europea, coordinato da Novartis, volto allo sviluppo di vaccini contro l’HIV e la TB somministrabili per via mucosale, e che utilizza come immunogeni gli antigeni validati nei programmi vaccinali precedentemente descritti. Il Centro ha contribuito per la parte riguardante l’HIV.

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

- *Accordo industriale “Joint program ISS/Novartis for the development of a combined vaccine against HIV/AIDS”*

È un accordo finanziato pariteticamente dal Ministero della Salute e dalla multinazionale Novartis e stipulato tra ISS e Novartis (USA) per lo sviluppo di un vaccino contro l'HIV, basato su Tat ed Env modificato.

- *Accordo ISS/NIH (Programma Italia/USA finanziato per le due controparti da ISS e NIH)*  
Il Centro è stato promotore della cooperazione ISS/NIH per lo sviluppo di un vaccino contro l'HIV/AIDS, volto all'uso di vettori adenovirali per strategie vaccinali. Il programma, iniziato nel 1998, è stato rinnovato tra i due governi il 17 aprile 2003.
- *“Intervention Framework for Comprehensive Response to HIV/AIDS Cross-border in Selected Development Regions of South Africa, Swaziland and Mozambique” (finanziato dal Ministero degli Affari Esteri)*  
Il Centro ha svolto e coordinato programmi per l'allestimento e la conduzione di *trial* clinici vaccinali avanzati (fasi II e III) nei Paesi in via di Sviluppo, in cooperazione con il Ministero degli Affari Esteri (MAE) e con l'Ufficio Relazioni Estere dell'ISS. Sono inoltre in atto programmi nazionali e bilaterali in Swaziland e Uganda volti a supportare le attività dei rispettivi governi per il controllo della diffusione dell'infezione da HIV, incluse le attività di preparazione dei siti per la sperimentazione clinica avanzata di vaccini contro l'HIV/AIDS.
- *Global HIV Vaccine Enterprise*  
L'iniziativa, proposta dal G8, si è prefissa di creare un *network* mondiale su tutti gli aspetti necessari per lo sviluppo di un vaccino contro l'HIV/AIDS. Il Centro e il Programma Nazionale AIDS sono parte di questa iniziativa globale.

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

## Descrizione dei reparti

### Reparto Infezioni da retrovirus nei Paesi in via di sviluppo

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



Centro Trasfusionale dell'Azienda Policlinico Umberto I per la diagnosi di laboratorio dell'infezione da HIV.

### **Reparto Interazione virus-ospite e core lab. di immunologia**

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

### **Reparto Patogenesi dei retrovirus**

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

### **Reparto Retrovirologia sperimentale e modelli di primati non umani**

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

loro caratterizzazione molecolare e biologica *in vitro* e *in vivo*. Un'altra attività riguarda gli studi di patogenesi sulle interazioni tra SIV (HIV) ed EBV o altri virus di origine animale associate e non allo sviluppo di neoplasie, con potenziale impatto per la sanità pubblica. In qualità di *core-lab* di virologia, il reparto sviluppa e standardizza metodiche finalizzate al rilevamento di virus in campioni biologici di scimmie (sangue e tessuti) con metodiche biologiche, molecolari e istologiche.

### **Reparto Sperimentazione clinica (core laboratorio di sperimentazione)**

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

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

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

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

È da sottolineare l'elevato grado di interazione presente tra il CNESPS e le strutture territoriali, oltre che centrali, dell'SSN dovuta allo svolgimento di attività di ricerca e servizio in molti ambiti di competenza dei Dipartimenti di Prevenzione delle regioni e province autonome e i tre settori di attività che caratterizzano il CNESPS quali l'epidemiologia, la sorveglianza e la promozione della salute che per definizione richiedono studi di popolazione e quindi la collaborazione degli operatori di strutture territoriali. È da menzionare in questo contesto l'accordo quadro che il CNESPS nel 2005 ha stilato con il Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM) la cui direzione operativa è presso la Direzione della Prevenzione del Ministero della Salute. Tale accordo prevede che il CNESPS fornisca supporto tecnico scientifico all'attività del CCM con particolare riguardo al Piano Nazionale per la Prevenzione Attiva. Inoltre nel 2006 è stato anche sottoscritto un accordo quadro tra CNESPS e Assessori alla Salute di Regione e PA sui temi della prevenzione sanitaria e formazione degli operatori sanitari.

L'attività scientifica del Centro viene condotta in nove Reparti tematici, un Ufficio di Statistica (interlocutore ufficiale del Sistema Statistico Nazionale), una Unità di Bioetica e una Unità di Formazione e Comunicazione. Alla fine del 2006 è stato istituito il Registro per la Procreazione Medico assistita che si prefigura come un gruppo di lavoro a sé stante, pur avendo attinto fin dall'inizio della sua operatività alle risorse del Reparto Salute della Donna e dell'Età evolutiva. La gestione delle attività amministrative e di supporto tecnico alla ricerca e sorveglianza viene condotta dalla segreteria della Direzione in collaborazione con le segreterie dei singoli Reparti e gruppi di attività.

La maggior parte delle attività vengono condotte su finanziamenti a progetti o su convenzioni i cui committenti principali sono istituzioni europee, altre istituzioni internazionali, Regioni, Ministero della Salute. All'inizio del 2007 il CNESPS ha attive 73 tra convenzioni e accordi di collaborazione con vari interlocutori. Gran parte delle attività così commissionate prevedono e richiedono il supporto di personale aggiuntivo a progetto, essenziale per il mantenimento degli impegni presi. Le convenzioni e gli accordi di collaborazione così stipulati comportano una notevole mole di attività amministrativo-gestionale espletata nel Centro.

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

Il CNESPS svolge da anni attività di formazione rivolta al personale dell'SSN sia con corsi brevi di tipo frontale nella propria sede che nelle regioni che ne fanno richiesta. La programmazione delle attività di formazione nel corso di un anno viene effettuata in base alla

identificazione delle aree di interesse per gli operatori che operano nelle regioni e nelle PA e dal 2006 viene formulata e pubblicizzata all'inizio dell'anno. Al personale di ruolo dei SSR inoltre è riservato l'accesso ad un programma di addestramento in epidemiologia applicata per la durata di due anni con conseguimento di un Master Universitario di II livello della Università di Tor Vergata in Roma.

Il Centro interagisce con i principali istituti stranieri di salute pubblica e con numerosi organismi internazionali quali l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS, EURO e HQ) e le istituzioni statunitensi (*Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health*), con l'Unione Europea (DGSANCO, DG Research, Agenzia Europea per i Medicinali EMEA, Centro europeo per il controllo delle malattie ECDC).

Inoltre sono in corso attività di ricerca e cooperazione con alcuni Paesi in Via di Sviluppo.

Le principali attività del Centro comprendono:

- interventi sul campo nel caso di eventi acuti per la salute, anche a livello internazionale;
- pianificazione e conduzione di vari tipi di studio (descrittivi e analitici, indagini di popolazione, indagini sul campo, indagini campionarie con esami clinici e strumentali, modelli matematici, epidemiologia genetica, ecc.) e descrizione delle misure di prevalenza, incidenza e mortalità delle principali patologie infettive (con particolare riferimento a quelle prevenibili con vaccinazione, a quelle veicolate da alimenti), cronico degenerative, neurologiche e mentali (disturbi psichiatrici, malattia di Alzheimer e altri aspetti dell'invecchiamento, diabete, malattie del fegato, malattie cardiovascolari, tumori, patologie autoimmuni, allergie, emicrania);
- utilizzazione di metodi statistici, informatici e informativi complessi per l'approfondimento delle conoscenze sullo stato di salute della popolazione: studi di mortalità a partire dai dati ufficiali forniti dall'ISTAT, studi di concause di morte, studi sulla mortalità evitabile, studi di sopravvivenza, analisi di dati correnti di interesse in sanità pubblica, anche in risposta a situazioni anomale;
- sviluppo di studi orientati a conoscere l'eziologia di alcune delle malattie o condizioni sopra riportate, i determinanti e i fattori di rischio, inclusi gli stili di vita (fumo, alcol, attività fisica, alimentazione, ecc.), e il ruolo che fattori genetici, ambientali e comportamentali giocano sulla loro insorgenza;
- creazione di banche dati; sviluppo di registri di malattia (coordinamento dei registri tumori italiani; Registro Nazionale Gemelli e rete europea GenomEUtwin; Registro della procreazione medicalmente assistita; collaborazione al Registro Nazionale dell'Ipotiroidismo Congenito; registro sugli esposti a fitofarmaci); creazione di sistemi di sorveglianza su rilevanti tematiche di salute, anche attraverso reti di sistemi di allerta rapida (medici sentinella). Per le malattie infettive in particolare raccoglie e diffonde dati sulle principali infezioni, partecipando anche a programmi internazionali, e fornisce consulenza per la valutazione dei vaccini e dei programmi vaccinali;
- sviluppo di modelli di valutazione di efficienza, di efficacia e di appropriatezza applicati agli interventi di prevenzione (in particolare interventi psicosociali per anziani, malati mentali, immigrati), all'uso dei farmaci (rischio/beneficio), a procedure sanitarie, comprese ricerche sulla procreazione medicalmente assistita, sull'allattamento materno, sul percorso nascita, sulla qualità della vita in particolari gruppi di popolazione, sulla soddisfazione degli utenti di vari servizi, sull'uso delle terapie non convenzionali; studi di esito (*outcome research*: by-pass aorto-coronarico, infarto del miocardio, ictus; terapie tumorali; servizi di salute mentale e geriatrici);
- sviluppo di linee guida di *best practice*, di prevenzione e di modelli di promozione della salute *evidence based*;

- sorveglianza di popolazione su comportamenti e stili di vita di interesse per la prevenzione delle malattie;
- ricerca e formazione in bioetica; valutazione e revisione sotto il profilo etico dei progetti elaborati dal Centro;
- promozione della formazione degli operatori dell’SSN in epidemiologia e biostatistica, uso dei *package* di analisi statistica dei dati, epidemiologia clinica, epidemiologia delle malattie infettive, *counselling* vaccinale, epidemiologia genetica, farmacoepidemiologia, metodologia delle revisioni sistematiche, *health services research*, modelli di promozione della salute. Gestione del PROFEA (Programma di Formazione in Epidemiologia Applicata), Master della durata di due anni, in collaborazione con l’Università “Tor Vergata” di Roma. Partecipazione al programma europeo di formazione in epidemiologia applicata (EPIET) (*European Programme for Intervention Epidemiology Training*);
- divulgazione delle conoscenze attraverso la pubblicazione di articoli, rapporti e monografie a livello nazionale ed internazionale, del Bollettino Epidemiologico Nazionale (BEN) inserito nel Notiziario ISS e attraverso dieci diversi siti web tematici e un portale di epidemiologia per gli operatori sanitari (Epicentro).

## Resoconto attività 2006

I risultati dell’attività svolta nel 2006 sono stati riportati per grandi temi:

- *Malattie infettive*

Le attività hanno incluso le seguenti aree di ricerca: i) studi di impatto delle malattie infettive sulla popolazione (sindromi influenzali, zoonosi, legionellosi, infezioni enteriche, meningiti batteriche, malattie batteriche invasive); ii) studi epidemiologici sulle malattie prevenibili da vaccino e sulla sicurezza ed efficacia di campo dei vaccini (rete sentinella SPES per le malattie prevenibili da vaccino in età pediatrica; monitoraggio del morbillo; monitoraggio della rosolia in gravidanza e della rosolia congenita; monitoraggio delle coperture vaccinali); iii) modelli matematici per valutare l’impatto di interventi di prevenzione di malattie infettive (progetti europei Polymod e SARS-control; progetto EPICO per la descrizione e controllo delle epidemie); iv) sistemi informativi sperimentali per le malattie infettive (Progetto Simiweb e Micronet) e per valutare l’antibiotico-resistenza (Progetto AR-ISS); v) epidemiologia delle malattie infettive in Uganda (HIV, malaria, profilo epidemiologico della popolazione); vi) comunicazione del rischio in condizioni di emergenza. Si è ampiamente contribuito alla valutazione del Piano Nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, e alla stesura del Piano nazionale per la preparazione e la risposta ad una pandemia influenzale. Sono state svolte attività nazionali e internazionali di sorveglianza, indagini di campo di eventi epidemici, e valutazione della documentazione clinica a corredo di 22 domande di registrazione o rinnovo di vaccini.

- *Ufficio di statistica*

Studi di mortalità (analisi sistematica della distribuzione della mortalità per causa nel tempo e nello spazio; mortalità evitabile a livello territoriale fine; anni di vita potenziale persi; cause multiple di morte; mortalità legata ad esposizioni ambientali; mortalità per patologie rare; sorveglianza rapida della mortalità nelle 21 città capoluogo di regione; studi sul fenomeno suicidario). Progettazione di una Banca Dati sulle Dimissioni Ospedaliere; studio pilota sulle caratteristiche di salute delle persone che si rivolgono al

Sistema Termale in regime di convenzione SSN. Collaborazione a studi europei sui due tipi di Indagini sullo Stato di Salute della Popolazione (HES - *Health Examination Survey* e HIS - *Health Interview Survey*) e sulla progettazione di una HES Europea; studio degli aspetti legislativi sulla privacy e l'etica nell'ambito degli studi sullo stato di salute delle popolazioni nei vari Paesi europei. Adempimenti connessi al ruolo istituzionale dell'Ufficio di Statistica dell'ISS nell'ambito del Sistema Statistico Nazionale.

– *Salute popolazione e suoi determinanti*

Sono proseguite le attività europee dell'ERA-AGE rivolte alla definizione delle buone pratiche e delle priorità per la ricerca sull'invecchiamento in Europa, alla creazione di un database comune delle progettualità esistenti, alla identificazione delle possibili strategie nell'ambito dell'ERA-NET e del VII Programma Quadro di Ricerca. Tutti i materiali sono disponibili sul sito <http://era-age.group.shef.ac.uk/>. Il Reparto ospiterà nel marzo 2007 il quarto *European Forum Meeting of research funders and policy makers on ageing research*. Le attività relative al Progetto IPREA (Epidemiologia Alzheimer), conclusosi nel 2005, sono state dedicate alla centralizzazione dei dati raccolti nel corso del follow up longitudinale della coorte esaminata di ultrasessantacinquenni e le elaborazioni preliminari sono state oggetto di presentazione nell'ambito dell'*International Meeting on Brain Ageing and Dementia* (Perugia 5-7 ottobre). Le informazioni relative alle variabili psicodiagnostiche e di *neuroimaging* raccolte nel corso dello *screening* IPREA sono confluite nel database europeo del Progetto DESCRIPA per la tipizzazione dei *pattern* di demenza e di decadimento cognitivo nell'anziano. Il Progetto ULISSE ha completato le attività di valutazione della qualità dei servizi e dei modelli di continuità assistenziale per l'anziano svolte attraverso le circa 120 unità operative. Il report finale è previsto per la prima metà del 2007. L'Osservatorio Nazionale Alcol e il Centro Collaboratore del WHO hanno ricevuto il mandato esclusivo dal Ministero della Salute della realizzazione e disseminazione delle iniziative di comunicazione e sensibilizzazione sulle tematiche alcolcorrelate promosse ai sensi della Legge 125/2001. Il Comitato scientifico permanente del CCM-Ministero della Salute ha attribuito all'Osservatorio Nazionale Alcol - Reparto Salute della popolazione e suoi determinanti, un ruolo di assistenza tecnica per favorire la realizzazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute, e l'utilizzo di tali competenze per la redazione di *report* annuali (2007 e 2008) finalizzato ad un sistema di monitoraggio sull'alcol e alla produzione dei dati utili per la Relazione al Parlamento in ottemperanza alla Legge 125/2001. L'*Head Quarter* di Ginevra dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ha designato, nel corso del 2006, l'Osservatorio Nazionale Alcol - WHO *Coll. Centre for Research and Health Promotion on Alcohol* quale membro del gruppo tecnico di consultazione "*Assessment of Prevention and Treatment Systems for Substance Use Disorders*" per la valutazione internazionale dei sistemi di prevenzione e trattamento sulle dipendenze da droghe e l'alcolismo. Nel corso del 2006 è stata attivata la partecipazione al *network* internazionale INEBRIA ([www.inebria.net](http://www.inebria.net)) che riunisce i principali ricercatori e istituzioni che dedicano la propria attività all'alcol. Sono proseguite le attività di studio previste per l'identificazione di strategie di diagnosi precoce e di intervento per la riduzione del rischio e del danno alcol-correlato; il Progetto PRISMA e quello europeo PHEPA II ([www.phepa.net](http://www.phepa.net)) hanno definito le Linee Guida Cliniche Europee per l'identificazione precoce dell'abuso alcolico che sono state pubblicate in italiano dall'ISS e sui siti web europei ([http://www.gencat.net/salut/phepa/units/phepa/doc/cg\\_italy.doc](http://www.gencat.net/salut/phepa/units/phepa/doc/cg_italy.doc)). Si sono conclusi i progetti ELSA e *Alcohol Policy Network - Bridging the Gap* (<http://www.eurocare.org/btg/countryreports/italy/index.html>). Sul sito del WHO di

Ginevra è stato pubblicato il *report* dell'esperienza conclusa nel 2006 del WHO *Collaborative Project on Identification and Management of Alcohol-related Problems in Primary Health Care* (*report* italiano alle pagine 145-171: [http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/identification\\_management\\_alcoholproblems\\_phaseiv.pdf](http://www.who.int/substance_abuse/publications/identification_management_alcoholproblems_phaseiv.pdf)). Il WHO CC del CNESPS ha completato nel corso del 2005 la sua articolazione operativa nazionale definitiva allineandola a quella dell'Osservatorio Nazionale Alcol e ha collaborato alle attività della Consulta Nazionale Alcol ai sensi della Legge 125/2001. Il WHO CC - Osservatorio Nazionale Alcol ha collaborato allo svolgimento, su mandato del Ministero della Salute, delle attività del Telefono Verde Alcol (800 63 2000) e ha svolto il workshop internazionale "*Alcohol Prevention Day*" con pubblicazione dei dati e degli aggiornamenti periodici sulla pagina di Epicentro ([http://www.epicentro.iss.it/temi/alcol/Alcohol\\_prevention\\_day.asp](http://www.epicentro.iss.it/temi/alcol/Alcohol_prevention_day.asp)). Continuerà inoltre a fornire consulenza tecnico-scientifica al Ministero della Salute, alle Regioni, alle Aziende Sanitarie Locali con cui collabora alla realizzazione di campagne e di iniziative di promozione della salute attraverso i finanziamenti previsti dalla Legge 125/2001.

È proseguita l'attività del Progetto "ECHIM" *European Community Health Indicators and Monitoring*. L'ISS ha avviato la verifica e la valutazione degli indicatori di salute; i dati elaborati sono già confluiti parzialmente sul Portale Europeo "*Knowledge and Information System*". Il Reparto ha svolto su mandato della Commissione Europea il ruolo di Segretariato del *Working Party del Public Health Programme "Health Indicators"* e ha elaborato i *Country Reports* analitici e per indicatori specifici di 13 dei 25 Stati Membri partecipando al lancio della *Survey* Europea legata alla definizione e implementazione dello *standard* di monitoraggio della salute nei 25 stati della Unione Europea (dettagli sul sito [http://europa.eu.int/comm/health/ph\\_projects/2004/action1/action1\\_2004\\_02\\_en.htm](http://europa.eu.int/comm/health/ph_projects/2004/action1/action1_2004_02_en.htm)). È proseguita sul *Burden of Disease* (DALYs) relativa all'alcol, l'ictus, il diabete mellito. È proseguita l'attività di sorveglianza delle intossicazioni acute da antiparassitari e la costruzione di una rete di dati dai Centri Antiveneni in Italia.

— *Salute mentale*

Sono state realizzate analisi dettagliate del progetto ESEMeD e di uno studio in una città delle Marche sulla prevalenza dei disturbi psichiatrici, e dello studio "Progres-Residenze" sulle caratteristiche degli ospiti di strutture residenziali.

Sono stati completati e analizzati due studi controllati randomizzati, uno sull'intervento riabilitativo VADO e l'altro sulla psicoeducazione dei familiari.

È stata completata l'analisi di uno studio di efficacia nella pratica degli interventi riabilitativi basati sull'attività sportiva.

È stato completato uno studio di follow up su pazienti ossessivi-compulsivi, in collaborazione con l'Università "La Sapienza".

È stato effettuato uno studio di validazione di una scala sui sintomi precoci di mania.

È stato messo a punto un manuale di autoterapia guidata per la depressione, da valutare in studi controllati.

Sono state realizzate analisi dettagliate sui dati raccolti nel corso del progetto PROGRES-Acuti.

È stata portata a termine la fase trasversale di uno studio delle reciproche relazioni tra caratteristiche di personalità, variazioni nel livello di stress, morbilità generale e variazioni nella funzionalità dei sistemi immunitario e neuroendocrino.

È stata portata a termine la fase trasversale di uno studio sugli aspetti psichiatrici, neuropsicologici e psicosociali dell'epilessia temporale farmacoresistente.

È stato completato uno studio di efficacia nella pratica della terapia cognitivo-comportamentale di gruppo rivolta a pazienti ricoverati in un Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura.

È stato completato uno studio di validazione di uno strumento autocompilato sui deliri e le allucinazioni.

È stata avviata la validazione di uno strumento sui bisogni percepiti dei familiari di pazienti cronici gravi e di uno strumento per la valutazione della pratica psicoterapeutica secondo l'ottica dei pazienti.

– *Epidemiologia clinica e linee guida*

Si è conclusa la *Consensus Conference*: “Management delle ipertransaminasemie croniche asintomatiche no virus, no alcol correlate”, mentre sono continuati i lavori per la “Linea guida per l'intervento precoce nella schizofrenia”, e la Linea guida per la prevenzione delle cadute da incidenti domestici negli anziani. È stato condotto uno studio clinico di Epidemiologia molecolare di un focolaio Epidemico di Epatite C in un centro di dialisi. È proseguita l'attività del trial di popolazione sulla cataratta senile e gli integratori nutrizionali. Sono stati condotti due studi riguardanti: i) procedure su consenso informato e comitato etico presso l'ISS, ii) etica degli studi osservazionali.

È proseguita l'attività della Sorveglianza delle Epatiti Acute Virali (SEIEVA).

– *Malattie cerebro e cardiovascolari*

Sono stati stimati i tassi di attacco e la letalità per gli eventi cerebrovascolari per la fascia di età 35-74 anni in diverse aree rappresentative del Paese.

Relativamente all'uso e applicazione del rischio cardiovascolare è stato aggiornato il software cuore.exe per la valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto scaricabile gratuitamente dal sito [www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it); è stata realizzata una versione per medici di medicina generale (MMG) e per i donatori di sangue da applicarsi nei centri trasfusionali; è stato approvato il piano di formazione nazionale su uso e applicazione del rischio cardiovascolare rivolto ai MMG articolato in quattro moduli, di cui due residenziali per l'addestramento all'uso e applicazione della carta del rischio, uno di autoraccolta dei dati sugli assistiti di età 35-69 anni e uno finale da organizzare in ciascuna Regione di discussione dei risultati; di supporto al piano di formazione nazionale è stato pubblicato un testo-guida per formatori e uno per partecipanti in collaborazione con il Centro per il Controllo delle Malattie del Ministero della Salute. Il piano di formazione, associato ad ECM, è stato già applicato in cinque regioni. Sono stati addestrati oltre 1000 medici di medicina generale; è stato costruito un sito web in cui confluiscono i dati raccolti dai MMG sui fattori di rischio cardiovascolare e la valutazione del rischio cardiovascolare (<http://cuore-iss.cineca.it>).

Nell'ambito del progetto EUROCISS è stato realizzato il manuale delle operazioni per il registro di popolazione dell'infarto miocardico, dello *stroke* e per le indagini cardiovascolari su popolazione.

Nell'ambito del progetto EUPHORIC è iniziata la raccolta e la condivisione a livello europeo di indicatori di esito esteso a diverse patologie e procedure. Sono stati pubblicati i risultati finali del Progetto BPAC nel sito <http://bpac.iss.it/RisultatiStudio/mdno/>. Il Progetto BPAC prosegue ufficialmente la sua attività nel programma Mattoni dell'SSN per la realizzazione del Nuovo Sistema Informativo Sanitario.

– *Salute della donna e dell'età evolutiva*

Realizzazione di indagini campionarie relative al percorso nascita in cui si è evidenziato che la medicalizzazione è il principale fattore di rischio della percezione del dolore



insopportabile e della non persistenza dell'allattamento al seno. L'uso dell'acido folico è risultato, seppure generalizzato, inappropriato rispetto al tempo, soprattutto tra le pluripare, a dimostrazione della scarsa disponibilità a garantire informazioni adeguate.

Le attività di promozione della salute nelle scuole ha prodotto esperienze originali di recupero della memoria storica della comunità.

È stata predisposta la relazione del Ministro della Salute sull'applicazione della legge 194/78 per gli anni 2004 (dati definitivi) e 2005 (dati preliminari).

Sono state concluse due indagini campionarie, una sulle IVG effettuate dalle immigrate (indagine qualitativa e quantitativa) e l'altra sulla contraccezione di emergenza.

Sono stati analizzati i CEDAP per la Provincia Autonoma di Trento e le schede IVG per la Regione Puglia.

In collaborazione con il Reparto di Malattie Infettive è stata avviata la progettazione di attività di ricerca sulla fattibilità e sulla accettazione della vaccinazione contro l'HPV e sulla prevalenza delle infezioni da HPV.

In collaborazione con il Ministero della Salute è stata realizzata la stesura di una Raccomandazione per la prevenzione della morte materna correlata a travaglio e/o parto rivolta agli operatori dell'SSN.

Sono stati analizzati i dati del Registro PMA e preparata la relazione del Ministro della Salute sui dati del 2004.

— *Epidemiologia genetica*

Sono stati pubblicati i risultati di studi gemellari sulla celiachia e sulla sclerosi multipla. Sono stati avviati studi su gemelli con malattie infiammatorie croniche dell'intestino (in collaborazione con l'*Italian Group for IBD*) al fine di stimare l'ereditabilità di queste patologie e di loro sottotipi, e studi sulla concordanza gemellare della Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) in collaborazione con il Gruppo di Ricerca Italiano sulla SLA, coordinato dall'Università del Piemonte Orientale.

È stato pubblicato uno studio sull'associazione di una variante del gene DLG5 che era risultato essere associato alla malattia di Crohn. In tale studio si è visto che, di fatto, l'associazione è vera solo per il genere maschile per una distorsione di trasmissione della variante nel sesso femminile.

Continua, in collaborazione con il Dipartimento di Scienze Otorino-Oftalmologiche e Cervico Facciali dell'Università di Parma, l'arruolamento delle coppie di gemelli di età superiore ai 49 anni e residenti nella provincia di Parma per stimare l'ereditabilità delle patologie oculari senili (cataratta e degenerazione maculare).

È terminato l'arruolamento per il progetto EuroClot e sono in corso le analisi fenotipiche e genotipiche.

Continua l'arruolamento dei fratelli ultranovantenni partecipanti al progetto GEHA.

È stata avviata un'indagine per lo studio della fitness riproduttiva e dell'insufficienza ovarica precoce (POF) che porta all'insorgenza della menopausa prima dei 40 anni. Sono stati inviati i questionari a 1200 gemelli con età superiore a 60 anni. Lo studio prevede l'arruolamento di un gruppo di controllo (soggetti non gemelli).

— *Epidemiologia dei tumori*

È stata conclusa la fase di raccolta e validazione dei dati di tre grandi studi collaborativi di sopravvivenza. Lo studio CONCORD include 1.300.000 casi di tumore del colon-retto, mammella e prostata diagnosticati negli anni 1990-1994 in 102 aree distribuite su tutti i continenti. Gli studi ITACARE ed EUROCARE includono rispettivamente invece i casi diagnosticati fino al 2002 nei registri italiani e in quelli europei (13 milioni di casi in totale).

È stata conclusa la collaborazione con il NCI sulle stime della prevalenza per stato in USA, mentre ne è stata attivata una nuova sulla stima della prevalenza dei pazienti in fase terminale o di recidiva.

Sono state rese disponibili sul sito [www.tumori.it](http://www.tumori.it) le stime di incidenza e prevalenza dei tumori più importanti a livello regionale e nazionale. È in corso di pubblicazione un numero monografico di Tumori sui metodi e i principali risultati di questo progetto.

Per il progetto relativo al Registro Tumori dei Militari sono state fatte le prime analisi del database pervenuto nel corso del 2006, allo scopo di evidenziarne il contenuto, la struttura logica, la proporzione e la distribuzione dei dati mancanti, la validità delle informazioni. Il progetto SIGNUM, sull'esposizione a fattori di rischio per i militari in missione, è invece rimasto in stato di attesa dei dati sulle misurazioni da effettuarsi sui campioni biologici in vista delle analisi statistiche.

Nell'ambito del progetto collaborativo internazionale INTERPHONE, sono stati pubblicati alcuni risultati degli studi collaterali di validazione e dei metodi dello studio caso-controllo internazionale. La nostra partecipazione allo studio caso-controllo multicentrico italiano sui fattori di rischio per la leucemia infantile (SETIL), è consistita nella conduzione di uno studio collaterale finalizzato alla valutazione dell'esposizione a benzene in un sottogruppo di casi di leucemia e relativi controlli e nello studio dell'eventuale effetto di confondimento di questa esposizione sulla relazione tra rischio di leucemia ed esposizione a campi elettromagnetici a 50 Hz; nel corso del 2006 tale attività è proseguita con il controllo di qualità dei dati raccolti e la costruzione dei diversi database (caratteristiche individuali dei soggetti partecipanti, storie residenziali, misurazioni di concentrazione del benzene e di suoi metabolici, diari giornalieri di attività) finalizzati all'analisi dei risultati. Il Reparto ha collaborato al Progetto CAMELET (Salute e campi elettromagnetici) finanziato dal CCM, finalizzato a diffondere in Italia le conoscenze sulle attività di ricerca e di valutazione dei rischi nel settore del bioelettromagnetismo.

— *Farmacoepidemiologia*

Farmacoutilizzazione. Sono state consolidate le attività collaborative con le Regioni Lazio e Umbria nell'ambito della formazione e della trasferibilità di modelli di analisi della prescrizione farmaceutica rivolti in particolare alla appropriatezza d'uso. In questo ambito il contesto di riferimento è il Progetto MDS-Mattoni "Misura dell'appropriatezza" - sottoprogetto 1.3.1 "Appropriatezza d'uso dei farmaci".

È proseguita la regolare produzione dei Rapporti Nazionali OsMed presentati a giugno e a dicembre 2006.

FarmacoSorveglianza. È continuata l'attività sistematica di sorveglianza sulle reazioni avverse da erbe medicinali e quelle derivanti dall'uso dei farmaci in pediatria che hanno condotto l'AIFA all'adozione di un serie di interventi regolatori. È stata inoltre completata la raccolta dati relativa allo studio HERA finalizzato alla valutazione del rischio di morte per cause improvvise o mal definite durante i primi due anni di vita.

Valutazione dei percorsi assistenziali nel governo clinico (*disease management*) di alcune condizioni patologiche croniche (progetti CCM-Ministero della Salute). È stato avviato alla fase operativa (definizione di linee guida, piano di formazione ecc.) il progetto nazionale di *Disease Management*: Integrazione, gestione e assistenza per la malattia diabetica (IGEA). È stato inoltre predisposto il protocollo di intervento relativo alla valutazione dei percorsi assistenziali nel governo clinico delle demenze.

Farmaci biologici. È stato avviato lo studio multicentrico (su finanziamento AIFA) relativo alla definizione dei profili di beneficio/rischio dei farmaci biologici nella pratica clinica reumatologica e dermatologica.

Sclerosi Laterale Amiotrofica e aminoacidi ramificati. È stato definito il protocollo operativo dello studio relativo all'uso degli aminoacidi ramificati durante l'attività sportiva e rischio di insorgenza della Sclerosi Laterale Amiotrofica finanziato dal Ministero della Salute—Commissione per la vigilanza ed il controllo Ricerca sui farmaci, sulle sostanze e sulle pratiche mediche sul doping e per la tutela della salute nelle attività sportive utilizzabili a fini doping nelle attività sportive.

— *Attività di formazione e comunicazione*

Tra tutti i Reparti e l'Unità dedicata, nel CNESPS, complessivamente sono stati effettuati 23 corsi di epidemiologia organizzati nel CNESPS. Non è stato attivato per il 2006 il Master di secondo livello in Epidemiologia Applicata (PROFEA), in collaborazione tra l'ISS e l'Università Tor Vergata, ma nell'ambito del Master 2005 l'Unità di formazione e comunicazione ha condotto anche attività di ricerca applicata con le seguenti indagini multicentriche nazionali effettuate nell'ambito dell'addestramento PROFEA: PASSI 2006 (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia) con lo scopo di effettuare una sorveglianza sullo stato di salute della popolazione italiana, eccesso di mortalità attribuibile al caldo conseguente all'ondata di calore (per identificare procedure di rilevazione tempestive e attendibili dell'eccesso di mortalità attribuibile al caldo conseguente all'ondata di calore e di testare un sistema rapido di identificazione dei fattori di rischio per avviare immediate misure di prevenzione), Studio "Vetus a Orvieto" La qualità della vita vista dalle persone con più di 65 anni (nei primi mesi dell'anno 2006, in seguito all'invito dell'ASL 4 di Terni e in occasione di un corso sull'Epidemiologia Applicata per le professionalità dell'SSN, l'ISS ha organizzato con gli operatori dell'ASL un'indagine sulla salute degli anziani, aspetto di salute considerato prioritario per l'Azienda e per la Regione. Lo studio si intende, per desiderio dei responsabili della Regione, anche come sperimentale per un'eventuale sorveglianza della condizione degli anziani da estendere ad altre zone della Regione).

— *Unità di bioetica*

L'Unità di Bioetica ha partecipato, con ruolo di membro, ai lavori di quattro comitati etici istituiti presso altrettanti Istituti di ricerca, tra cui l'ISS. Ha partecipato, come responsabile scientifico italiano, all'*European Public Health Ethics Network* (EuroPHEN). Ha collaborato, come partecipante per gli aspetti di bioetica, ad altri progetti di ricerca, tra cui il progetto *Feasibility Study for Coordination of National Cancer Research Activities* (EUROCAN). Ha fornito consulenze al Ministero della Salute, all'*European Science Foundation* e ad altre istituzioni. Come membro della Commissione Nazionale per il Programma di Trapianto di Rene incrociato, ha partecipato alla stesura del "Protocollo per la realizzazione del trapianto di rene da vivente con modalità incrociata". L'Unità ha svolto attività didattica presso l'ISS e altre istituzioni, e con incarichi universitari.

## Descrizione dei reparti

### Reparto Epidemiologia clinica e linee guida

Il Reparto sviluppa studi e attività di formazione e di sorveglianza volte a conoscenze biomediche. Le attività riguardano la conduzione di studi clinico-epidemiologici, di trial terapeutici e preventivi e il coordinamento di studi multicentrici. In particolare il Reparto si occupa di:

- studi epidemiologici sulle malattie del fegato, di origine virale e non, di alcuni tipi di tumori e malattie croniche;
- trasferimento delle conoscenze epidemiologiche nella medicina di base attraverso l'intensa collaborazione con le associazioni mediche di categoria;
- formulazione e divulgazione di linee guida basate sull'*Evidence Based Medicine* ed *Evidence Based Prevention*, quali strumenti di sintesi necessari ad indirizzare le decisioni e i comportamenti degli operatori relativamente alla qualità dell'assistenza;
- gestione di sistemi di sorveglianza *problem oriented* su alcune patologie di pertinenza;
- formazione in epidemiologia di base e clinica e in metodologia delle revisioni sistematiche;
- aspetti etici della ricerca clinica ed epidemiologica.

### Competenze sviluppate

- Esperienza specifica nella prevenzione e nell'epidemiologia clinica delle malattie del fegato da virus e metaboliche.
- Studio di focolai epidemici da virus epatitici con tecniche di biologia molecolare.
- 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 didattica in Epidemiologia generale ed epidemiologia clinica.
- Etica della ricerca.

### Attività in corso con i principali risultati/ricadute

- Sorveglianza e prevenzione delle epatiti virali acute (sistema SEIEVA).
- Studio della risposta immunitaria all'infezione da HCV.
- Revisioni sistematiche e linee guida.
- Studi epidemiologico molecolari di epidemie da virus dell'epatite C in ambito nosocomiali (centri onco-ematologici e di dialisi).
- Definizione della necessità o meno di un richiamo dopo dieci anni dal ciclo vaccinale di base.
- Corso: Etica della ricerca.
- Sperimentazione clinica sul ruolo di antiossidanti nella prevenzione della cataratta senile.
- Studio clinico di valutazione del trattamento di Epatite C in pazienti con linfoma non Hodgkin indolente.
- *Consensus Conference*: "Management delle ipertransaminasemie croniche asintomatiche no virus, no alcol correlate".
- Linea guida per l'intervento precoce nella schizofrenia.
- Linea guida per la prevenzione delle cadute da incidenti domestici negli anziani.
- Impatto futuro dell'epatite C in Italia.

È stato sviluppato un modello matematico di stima dell'incidenza di HCV dal 1920 al 2005, del numero di soggetti con infezione cronica e di quelli con cirrosi epatica da HCV dal 1950 al 2005.

- Incidenza e fattori di rischio di epatite Delta.  
È stato valutato il trend di incidenza di epatite Delta in Italia dal 1993 in poi e analizzati i fattori di rischio coinvolti nella sua diffusione.
- Incidenza di epatite B e C negli operatori sanitari.  
È stato stimato il rischio relativo di epatite acuta B e C degli operatori sanitari rispetto alla popolazione generale nel periodo 1995-2004.
- Prevalenza della steatosi epatica in adolescenti italiani.  
È in corso di definizione il protocollo per uno studio di prevalenza di steatosi epatica e sovrappeso in un campione di adolescenti del comune di Reggio Calabria.
- Caratterizzazione sierologica e biomolecolare dell'epatite acuta B in Italia.  
Sono stati raccolti i sieri di 110 casi di epatite acuta da HBV in 24 centri, da caratterizzare dal punto di vista epidemiologico, clinico, sierologico e biomolecolare (genotipo, mutanti S, mutanti e-minus). Le analisi sono in svolgimento.

## Reparto Epidemiologia dei tumori

Il Reparto si occupa del coordinamento di studi nazionali e internazionali, della conduzione di studi descrittivi e analitici, della prevenzione secondaria (*screening*).

L'area è strutturata in diverse linee tematiche principali:

- modelli statistici per lo studio della diffusione dei tumori e del relativo carico sanitario; studio di diversi indicatori: incidenza, prevalenza, mortalità, sopravvivenza;
- studi nazionali e internazionali di sopravvivenza dei tumori su base di popolazione in collaborazione con associazioni e *network* di Registri Tumori;
- valutazione degli esiti di terapie su campioni di casi dei Registri Tumori italiani;
- studi su rischi da esposizione a potenziali oncogeni ambientali;
- studi eziologici, retrospettivi e prospettici su lunga esposizione a radiazioni ionizzanti a basse dosi e tumori: il caso del personale aereonavigante;
- prevenzione secondaria (*screening*): rassegna delle attività di *screening* organizzate sul territorio nazionale, valutazione di *screening* oncologici di tipo opportunistico;
- divulgazione delle conoscenze: gestione del sito "I Tumori in Italia" (sito [www.tumori.net/it](http://www.tumori.net/it)) per la divulgazione di informazione sui tumori e sulla distribuzione regionale dei principali indicatori epidemiologici.

Essenziale è il collegamento e la collaborazione con Istituti di ricerca, Università, Registri Tumori, ASL, associazioni scientifiche, associazioni di pazienti, in particolare con la Divisione di Epidemiologia dell'Istituto Nazionale Tumori di Milano, con cui si condividono obiettivi e responsabilità nei progetti, nell'ambito di una specifica convenzione stipulata tra i due Istituti.

### Competenze sviluppate

Specifiche competenze sviluppate dal reparto in diversi anni di attività riguardano:

- i sistemi informativi sanitari;
- l'epidemiologia dei tumori;
- metodi statistici e demografici per lo studio della diffusione delle malattie croniche, metodi per lo studio della sopravvivenza dei malati;
- conduzione di progetti e *network* internazionali.

**Attività in corso con i principali risultati/ricadute**

- Studi di sopravvivenza per tumori su base di popolazione. Lo studio ITACARE-4 promuove l'aggiornamento rapido della raccolta e della pubblicazione di dati di sopravvivenza per tumori in Italia. Lo studio EUROCARE-4 gestisce un *network* Europeo di Registri tumori per confronti di sopravvivenza per tumori in Europa. Lo studio CONCORD espande la comparazione anche ad US, Canada, Japan e Australia.
- Stima e proiezione della incidenza, della mortalità e della prevalenza dei tumori in Italia, in Europa, in USA. Stima e proiezione della incidenza, della mortalità e della prevalenza dei tumori in Italia, in Europa, in USA. I dati sulla frequenza e la sopravvivenza della patologia tumorali, forniti dai registri tumori e dalle statistiche di mortalità, vengono utilizzati per produrre un sistema completo e coerente di statistiche descrittive (incidenza, prevalenza e mortalità) comprendente proiezioni a breve e medio termine, ed esteso a livello nazionale e regionale. Tali stime verranno rese pubblicamente utilizzabili attraverso il sito [www.tumori.net/it](http://www.tumori.net/it). Analoghe stime sono state elaborate per i principali Paesi europei (EUROPREVAL) e per gli Stati Uniti, sia a livello nazionale che di singoli stati.
- Studi sulla esposizione ambientale ad uranio impoverito. Il progetto SIGNUM conduce una campagna di misura di parametri biologici (urina, sangue e capelli) per un campione di militari del contingente impegnato in Iraq, alla partenza e al ritorno, per valutare l'esposizione ad uranio impoverito e possibili danni cromosomici, come valutazione di esposizione. Un secondo progetto riguarda la istituzione di un registro tumori per il personale militare, che possa dare in seguito una base non distorta per studi comparativi tra personale impegnato in operazioni all'estero e il resto del personale militare.
- Studi su fattori di rischio ambientali. Studio dei rischi da uso dei telefoni cellulari. Studio dei rischi oncogeni da esposizione lavorativa al benzene. Sorveglianza dei militari e civili impegnati in Bosnia e Kosovo
- Studio delle tendenze della mortalità per tumore in Italia. Uno studio sulle tendenze della mortalità per tumore in Italia, 1970-1999, è in corso per una pubblicazione ISS-ISTAT già approvata.
- Studi di esito e tossicità di trattamenti per i tumori in Italia. Lo studio BCRX sull'efficacia e la tossicità della radioterapia nel trattamento del carcinoma mammario comparativo in diverse aree italiane coperte da Registri tumori.
- Studio dei tumori nei giovani adulti. La patologia tumorale costituisce, nei giovani di età 15-39 anni, la prima causa di morte nelle femmine e la seconda nei maschi. Anche nei pazienti che guariscono dalla malattia, il cancro è spesso causa di problemi persistenti di ordine sanitario, psicologico e di inserimento sociale. Ciò nonostante, l'attenzione e le risorse dedicate che la ricerca scientifica e il sistema sanitario dedicano a questa categoria di pazienti sono molto inferiori a quelle rivolte alla patologia tumorale nei bambini e negli adulti. Questo attività si propone di elaborare e diffondere le informazioni di base sull'epidemiologia del cancro negli adolescenti e nei giovani adulti. L'attività si svolge in collaborazione con l'Associazione per la Lotta ai tumori in Età Giovanile (ALTEG).
- Sviluppo di software per analisi e stime. Sviluppo di software *ad hoc* per il calcolo della prevalenza per tumore su base di popolazione: software PREVAL (prevalenza osservata) e COMPREV (prevalenza completa, ovvero corretta per durata limitata dell'osservazione). I due software sono stati di recente integrati nei pacchetti statistici SEER\*Stat e COMPREV, sviluppati e distribuiti dal National Cancer Institute (Statistical Research and Application Branch, Bethesda, USA). Software specifico per la stima e la proiezione di mortalità e morbilità per tumore (MIAMOD/PIAMOD): sviluppo, tramite apposita convenzione con il NCI, dell'interfaccia grafica del software per ampliarne le potenzialità di utilizzo.

## **Reparto Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari**

Il Reparto sviluppa attività di ricerca, di sorveglianza, di formazione e di diffusione della buona pratica clinica nell'ambito della prevenzione delle malattie cerebro e cardiovascolari.

Vengono condotti studi epidemiologici longitudinali, trasversali e caso-controllo inseriti nelle coorti longitudinali, studi di sorveglianza e studi di outcome per la valutazione del rischio cardiovascolare, individuale, di struttura, di sistema e dei percorsi prognostico terapeutici; è attiva una banca di campioni biologici raccolti dai partecipanti agli studi longitudinali.

Il Reparto partecipa alla formazione del personale medico e paramedico ed è riferimento per procedure e metodologie standardizzate per *screening* su fattori di rischio cardiovascolare, per uso e applicazione della carta del rischio cardiovascolare nella pratica clinica e per monitoraggio e validazione degli eventi coronarici e cerebrovascolari inclusa la lettura di elettrocardiogrammi secondo il "codice" Minnesota.

Coordina la stesura di raccomandazioni e indicatori per il monitoraggio delle malattie cardiovascolari in ambito europeo, nonché di metodologie per la validazione degli eventi; coordina l'attività di valutazione degli esiti di procedure diagnostico-terapeutiche per malattie cardiovascolari in ambito nazionale ed europeo.

### **Competenze sviluppate**

- Esperienza specifica nella prevenzione, nella sorveglianza, nella valutazione del rischio cardiovascolare. Esperienza specifica della valutazione dell'outcome delle procedure diagnostico-terapeutiche nelle malattie e negli interventi cardiovascolari.
- Esperienza specifica nella progettazione e conduzione di studi epidemiologici longitudinali e dei trial preventivi, nello stoccaggio, nella conservazione di campioni di materiale biologico e nell'elaborazione e analisi di banche dati.

### **Attività in corso**

Si articola in:

- sorveglianza delle malattie cardiovascolari arteriosclerotiche attraverso la raccolta e validazione di dati, nonché la elaborazione di stime di incidenza e di prevalenza nella popolazione italiana, in base ad una rete di centri sul territorio;
- modelli di valutazione del declino della mortalità nazionale sulle malattie ischemiche del cuore identificando la parte attribuibile alle procedure terapeutiche in prevenzione secondaria, ai trattamenti in prevenzione primaria e ai cambiamenti dello stile di vita;
- valutazione di esito a 30 giorni dopo intervento di by-pass aorto-coronarico, stent coronarico e carotideo e delle procedure diagnostico-terapeutiche a un anno da un evento acuto coronarico e cerebrovascolare;
- sperimentazione di metodologie per la valutazione sistematica dell'outcome;
- studio del ruolo dei "classici" e nuovi fattori di rischio nello sviluppo delle malattie cardiovascolari arteriosclerotiche nonché delle malattie legate all'invecchiamento (disturbi cognitivi e disabilità);
- standardizzazione di criteri diagnostici per la definizione delle malattie cardiovascolari, dei registri di popolazione, dei fattori di rischio, delle indagini su popolazione, della lettura degli ECG secondo il "codice" Minnesota;
- raccolta, stoccaggio e conservazione di campioni biologici da coorti italiane seguite longitudinalmente;
- formazione e standardizzazione dei MMG, cardiologi e altri operatori sanitari sulla valutazione del rischio cardiovascolare;
- sviluppo e applicazione della carta del rischio e del punteggio individuale.

**Principali risultati/ricadute**

- Strumenti per la valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: carta del rischio e punteggio individuale. Siti web: [www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it); <http://bpac.iss.it>; <http://cuore-iss.cineca.it>; sono disponibili dati sulla frequenza delle malattie, sulla distribuzione dei fattori di rischio, strumenti per la valutazione del rischio individuale, strumenti di valutazione dell'outcome.

**Reparto Epidemiologia delle malattie infettive**

L'obiettivo del Reparto è produrre evidenze scientifiche di supporto alle azioni intraprese in sanità pubblica per il controllo e la prevenzione delle malattie infettive. Le sue attività sono selezionate secondo la possibilità di ricaduta immediata nell'SSN.

Il reparto è impegnato anche su attività internazionali, promosse dalla Commissione Europea e dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, mantiene un sito di ricerca in Uganda e conduce attività di formazione sia nazionale che internazionale.

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 studi 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 (inclusi trial clinici). Sviluppo di modelli matematici sulla diffusione di alcune malattie infettive per valutare l'impatto di interventi di prevenzione.
- *Sorveglianza*  
Costruzione di sistemi sperimentali di sorveglianza anche attraverso l'uso di reti di medici sentinella o laboratori di microbiologia, valutazione di sistemi esistenti, collaborazione con le autorità competenti per la gestione e l'analisi di dati. Allo stato attuale il reparto gestisce otto diversi sistemi di sorveglianza a copertura nazionale con rilevanza internazionale.
- *Promozione della salute*  
Diffusione dei risultati delle attività mediante siti web rivolti sia agli operatori sanitari che al pubblico. Redazione di parti sostanziali del Piano nazionale vaccini, del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita e del Piano nazionale di preparazione e risposta a una pandemia influenzale. Contribuzione alla stesura della Relazione sullo Stato Sanitario del Paese. Formazione sulla comunicazione del rischio nelle malattie infettive e sul *counselling* vaccinale.

**Attività in corso***Nazionali*

- conduzione di studi descrittivi e analitici su malattie prevenibili con le vaccinazioni, malattie batteriche invasive, HIV, legionellosi, resistenza agli antimicrobici, patogeni respiratori;
- realizzazione di indagini di campo di epidemie (nel 2006: antrace cutaneo, morbillo, meningiti batteriche, legionellosi, tossinfezioni alimentari da salmonella) e sistemi di sorveglianza durante eventi di massa (olimpiadi invernali di Torino, 2006);



- conduzione di studi epidemiologici sulla copertura vaccinale;
- sviluppo di modelli matematici sull’impatto di programmi estesi di vaccinazione;
- sviluppo di modelli matematici sulla diffusione di una futura pandemia influenzale, e sulle possibili misure di controllo;
- coordinamento di sistemi sperimentali di sorveglianza (sindrome influenzale; infezioni da VTEC; infezioni da salmonella e altri batteri enteropatogeni; legionellosi; meningiti batteriche; malattie batteriche invasive da meningococco, emofilo, pneumococco; malattie pediatriche prevenibili da vaccino-SPES; resistenza agli antibiotici ARISS);
- sistema sperimentale per un nuovo sistema informativo basato su un *network* di laboratori di microbiologia (MICRONET);
- conduzione di studi sieroepidemiologici.

#### *Internazionali*

- conduzione di un’indagine multicentrica europea sulla matrice dei contatti, per definire i *pattern* di trasmissione delle malattie infettive;
- coordinamento del progetto europeo VENICE, sui programmi di vaccinazione;
- realizzazione di indagini di campo in occasione di epidemie e altre emergenze infettivologiche (epidemia di Ebola in Uganda e di Tularemia in Kosovo nel 2000; indagine retrospettiva sulla mortalità nella regione del Darfur in Sudan nel 2004);
- conduzione di studi descrittivi e analitici su HIV/AIDS, malaria, altre malattie infettive e co-infezione tra HIV e malaria in Uganda;
- conduzione di studi epidemiologici su interventi di prevenzione dell’infezione da HIV in Uganda (*counselling* e *testing* volontario-VCT, prevenzione trasmissione verticale-PMTCT, educazione sanitaria);
- stima della prevalenza dell’infezione da HIV nella popolazione generale in Uganda;
- coordinamento di sistemi sperimentali di sorveglianza (sorveglianza sentinella dell’infezione da HIV nel nord dell’Uganda);
- mantenimento di una banca biologica di sieri proveniente dalla popolazione ugandese, con relativa banca di dati anonimi su infezioni prevalenti da HIV, accesso al VCT e PMTCT, ammissioni ospedaliere;
- coordinamento della rete epidemiologica nell’area del mediterraneo (Epi-south).

#### *Partecipazioni a reti di sorveglianza europee*

- Antibiotico resistenza (*network* europeo EARSS);
- Malattie prevenibili da vaccino (Progetto EUVAC-NET)
- Meningiti batteriche e infezioni invasive da *Haemophilus Influenzae* (*Network* europeo IBIS) (link a: <http://www.euibis.org/>)
- Infezioni da Salmonella e da *E. coli* (*Network* europeo ENTER-NET)
- Registro dei casi di legionellosi (*Network* Europeo EWGLI).

#### *Attività di formazione*

- Sede di addestramento per epidemiologi in formazione nell’ambito del programma europeo di formazione in Epidemiologia di campo (EPIET), e partecipazione a corsi internazionali di formazione.
- Docenze e sede di addestramento per medici specializzandi in Igiene e sanità pubblica, facoltà di Medicina, Università Tor Vergata e La Sapienza di Roma.
- Addestramento e corsi di formazione in epidemiologia delle malattie infettive nell’ambito del master italiano in Epidemiologia applicata PROFEA.

- Corsi di formazione in epidemiologia delle malattie infettive e sulla comunicazione del rischio per gli operatori dell'SSN.
- Coordinamento della formazione nazionale epidemiologica a supporto della revisione del sistema nazionale di notifica delle malattie infettive.

#### *Consulenze*

- Consulenza per il Ministero della Salute nella stesura del Piano Sanitario Nazionale, di circolari ministeriali, linee guida e piani strategici.
- Consulenza per l'Agenzia Italiana del Farmaco nella revisione di documentazione scientifica a corredo delle domande di registrazione di vaccini.
- Consulenze per le autorità sanitarie locali su argomenti inerenti la prevenzione e il controllo delle malattie infettive.

### **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.

Il Reparto gestisce il Registro Nazionale Gemelli ([www.gemelli.iss.it](http://www.gemelli.iss.it)) e partecipa alla rete europea di registri di gemelli GenomEUtwin, avente come obiettivo l'identificazione di geni di suscettibilità per alcuni eventi e malattie comuni come l'infarto, l'ictus e l'emivrania. Lo studio dei gemelli è altresì focalizzato su ricerche nei settori delle patologie autoimmuni, delle malattie cardio e cerebrovascolari, dell'invecchiamento e della salute mentale.

Il Reparto è coinvolto nella gestione del Registro Nazionale Ipotiroidismo Congenito e degli studi correlati (tiroide e pesticidi, tiroide e gravidanza, tiroide e gemelli) e dell'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia (OSNAMI).

Il Reparto 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.

#### *Competenze sviluppate*

- Progettazione e conduzione di indagini campionarie su popolazione generale e gemellare.
- Gestione avanzata di database relazionali per dati epidemiologici, clinici e genetici.
- Esperienza nella modellistica per la stima della componente genetica della varianza fenotipica (stima dell'ereditabilità).
- Analisi genetica di malattie complesse mediante tecniche di correlazione genotipo/fenotipo.
- Etica della ricerca genetica.

#### *Attività in corso con i principali risultati/ricadute:*

- Il Reparto partecipa a tre progetti finanziati dalla Commissione Europea:
  - GenomEUtwin (FP5), *network* di registri di gemelli finalizzato a individuare il profilo di rischio genetico di condizioni comuni quali obesità, emivrania, CVD e ictus. Sono stati individuati possibili loci di suscettibilità per altezza, BMI ed emivrania.
  - EuroClot (FP6), studio che coinvolge una popolazione di gemelli sani per stimare l'ereditabilità di alcuni fenotipi intermedi coinvolti nel processo di coagulazione e di fibrinolisi, e valutare quindi il rischio di malattia vascolare cerebrale (Ictus)

attribuibile alla componente genetica. È finita la fase di arruolamento e sono in corso le analisi fenotipiche e genotipiche.

- GEHA, *Genetics of Healthy Ageing* (FP6), studio su circa 3000 coppie di fratelli ultranovantenni di dieci Paesi europei e relativi controlli il cui obiettivo è quello di individuare il profilo genetico associato al fenotipo longevo, e in particolare al fenotipo longevo in buono stato di salute. È ancora in corso la fase di arruolamento.
- È attiva una collaborazione con i *network* dei clinici delle malattie autoimmuni (MA): lo scopo è quello di stimare il ruolo della suscettibilità genetica e di fattori di rischio ambientali e comportamentali comuni ad alcune selezionate patologie (malattia di Crohn, *Lupus Eritematosus*, celiachia, diabete di tipo 1, sindrome di Sjogren, artrite reumatoide, tiroidite autoimmune, psoriasi). Lo studio prevede la raccolta di dati e campioni biologici da famiglie in cui si presentano *cluster* di malattie autoimmuni, con l'obiettivo di identificare una eventuale classe di geni che potrebbero essere comuni a queste patologie (geni pleiotropici). Ciò permetterà possibilmente l'individuazione di *pathway* eziologici condivisi dalle diverse MA.
- Sul fronte delle neuroscienze, il Reparto collabora con clinici delle malattie neurodegenerative (Alzheimer, Parkinson, Sclerosi multipla, Sclerosi laterale amiotrofica) in studi prevalentemente gemellari.
- Per quanto riguarda la salute mentale, è attiva una collaborazione con il reparto di Salute Mentale del CNESPS e con diverse istituzioni nazionali e internazionali su temi che riguardano la valutazione del benessere psicologico, le emozioni avvertite, il modo di vivere le esperienze affettive e le relazioni sentimentali in adolescenti e giovani adulti.

## Reparto Farmacoepidemiologia

Il Reparto è impegnato nello studio delle modalità di impiego dei farmaci nella popolazione e degli effetti che ne conseguono al fine di acquisire conoscenze relative al profilo beneficio-rischio dei farmaci e generare informazioni che possono essere utilizzate come base di riferimento per i processi decisionali in questo settore della sanità pubblica. Dopo l'immissione in commercio, un farmaco è soggetto a un uso allargato sia in termini quantitativi che qualitativi; diventa pertanto importante continuare, soprattutto per molecole di elevato interesse clinico, lo studio del loro profilo beneficio-rischio in una situazione epidemiologica dove i casi sono rappresentati dalla popolazione naturalmente esposta alla terapia e le condizioni di utilizzo sono quelle aderenti alla realtà prescrittiva (studi di post-marketing o di *outcome research*). Questo tipo di studi consente di valutare sia la efficacia clinica effettivamente osservata nelle popolazioni generali sia il profilo di sicurezza nella pratica medica routinaria.

Gli strumenti necessari a questa attività comprendono:

- La conduzione di studi di farmaco-utilizzazione;
- La conduzione di studi epidemiologici post-marketing;
- La predisposizione di reti di sorveglianza attiva degli eventi avversi;
- Il coinvolgimento attivo delle Regioni attraverso attività collaborative nell'ambito della formazione, della farmacovigilanza e della farmacoutilizzazione.

### Competenze sviluppate

Il Reparto ha acquisito, grazie a una attività pluriennale, esperienze specifiche nell'intervenire sulle questioni relative alla definizione del rapporto rischio/beneficio dei farmaci, sviluppando e coordinando 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'attuale Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), la Commissione Tecnica Scientifica dell'AIFA, in precedenza la Commissione Unica del Farmaco, la Commissione spesa farmaceutica del Ministero della Salute, il Ministero del Tesoro, il CIPE. Ricercatori del Reparto collaborano, inoltre, regolarmente all'attività del *Pharmacovigilance Working Party* dell'EMA (l'Agenzia Europea dei farmaci) che si riunisce mensilmente.

A partire dal 1990 il Reparto ha organizzato, presso l'ISS, corsi di formazione, a cui hanno partecipato finora centinaia di operatori dell'SSN. A partire dal 1992, inoltre, organizza annualmente un convegno sulla valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci e numerose giornate di studio in farmacoepidemiologia con la partecipazione di esperti nazionali e internazionali.

### **Attività in corso con i principali risultati/ricadute**

#### *Studi di farmaco-utilizzazione*

- L'analisi dell'uso dei farmaci in Italia è condotta nell'ambito dell'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali (OsMed). L'OsMed ha finora pubblicato quattro Rapporti annuali che si aggiungono ai rapporti brevi che ogni quattro mesi aggiornano i dati di consumo e di spesa farmaceutica. Tra le attività dell'OsMed vi è anche quella relativa allo sviluppo di modelli econometrici previsionali sull'andamento della spesa farmaceutica in Italia (<http://www.ministerosalute.it/medicinali/osmed/osmed.jsp>).
- Sono stati sviluppati modelli per l'analisi della variabilità a livello di ASL e di équipe territoriale di medicina generale, con la produzione di rapporti periodici sull'andamento dei consumi farmaceutici. I dati sull'uso nella popolazione sono regolarmente utilizzati nell'ambito dell'attività regolatoria dell'Agenzia Italiana del Farmaco.
- All'interno del "progetto Mattoni" del Ministero della Salute, è stata attivata una unità operativa (interna al Mattone "Misura dell'appropriatezza") che ha l'obiettivo di identificare e proporre strumenti per la misurazione e la valutazione dell'appropriatezza nella prescrizione di farmaci (ospedaliera, farmaceutica e specialistica ambulatoriale).
- In collaborazione con l'ISTAT è stata condotta, per la prima volta in Italia, una analisi delle modalità e dei determinanti di uso delle terapie non convenzionali nella popolazione italiana, fenomeno che riguarda circa il 16% della popolazione.

#### *Studi epidemiologici post-marketing*

- Studio sull'uso di farmaci biologici anti-TNFα nell'artrite reumatoide per valutare l'impiego di questi farmaci nella popolazione in termini di efficacia clinica osservata e tollerabilità (studio ANTARES). Lo studio è stato avviato nel momento in cui i farmaci indicati per l'artrite reumatoide sono stati registrati in Italia ed è stata decisa la loro rimborsabilità a carico del Servizio Sanitario. Lo studio coinvolge 2.078 pazienti adulti e 123 pazienti in età pediatrica trattati presso 140 centri regionali.
- Nell'ambito dei farmaci attivi sul Sistema Nervoso Centrale (SNC) è stato condotto il progetto CRONOS finalizzato al monitoraggio degli approcci diagnostici e terapeutici alla Demenza di Alzheimer. In particolare sono stati studiati oltre 7.000 pazienti trattati con gli inibitori delle colinesterasi. I risultati dello studio sono stati alla base della formulazione, da parte dell'AIFA, di specifiche note sulla prescrivibilità. Altre aree di approfondimento, in questa linea di ricerca, riguardano la valutazione dell'appropriatezza d'uso e del profilo beneficio-rischio di: antipsicotici, antidepressivi, benzodiazepine, antiparkinsoniani, antiepilettici.

- Studio epidemiologico sul rischio di morte per cause improvvise o maldefinite durante i primi due anni di vita (HERA). Lo studio condotto in collaborazione con il Ministero della Salute e l'Istat, si articola in tre fasi distinte: una descrizione della frequenza delle SIDS in Italia e del loro andamento nel periodo 1990-2001; l'analisi delle segnalazioni spontanee di eventi avversi a vaccino nel periodo 1999-2003; la conduzione di studio analitico secondo un modello di studio di tipo *case-series*.
- Sono stati condotti diversi studi relativi al profilo di sicurezza dei farmaci, utilizzando sistemi informativi regionali con tecniche di *record-linkage*, tra i quali quelli sulla valutazione della gastrolesività del ketorolac e della epatotossicità da nimesulide e da altri FANS che hanno avuto importanti ricadute regolatorie.
- Studio osservazionale, multicentrico prospettico (DAI) per studiare le complicanze macroangiopatiche del Diabete mellito di tipo 2 con l'obiettivo di valutare i modelli terapeutici utilizzati per il controllo della glicemia e dei principali fattori di rischio associati alle complicanze. Lo studio è condotto, con follow up annuali, su una coorte di 19.570 pazienti visitati presso 200 centri di Diabetologia italiani nel periodo settembre 1998-giugno 1999.

#### *Reti di sorveglianza attiva degli eventi avversi*

- Nell'ambito dell'area pediatrica è stato attivato uno studio multicentrico sulle reazioni avverse da farmaci che coinvolge i principali ospedali pediatrici italiani e include tutti i bambini ricoverati tramite il Pronto Soccorso per specifiche condizioni (es. problemi neurologici). I dati sono analizzati secondo un disegno di studio caso-controllo. Sono stati arruolati finora oltre 2000 bambini per i quali l'esposizione a farmaci è stata accertata tramite intervista ai genitori durante il ricovero. Alcuni dei risultati più rilevanti hanno riguardato l'associazione tra acido niflumico e reazioni mucocutanee, metoclopramide e sintomi extra-piramidali, nifedipina e reazioni neurologiche.
- Nell'ambito delle Terapie non Convenzionali è stato attivato un sistema di sorveglianza sulle possibili reazioni avverse legate all'uso di erbe medicinali. Le segnalazioni spontanee raccolte in una prima fase pilota hanno dimostrato la rilevanza del problema in quanto riguardano reazioni gravi (per il 65% hanno comportato l'ospedalizzazione, per il 10% hanno messo in pericolo la vita i pazienti) e coinvolgono in particolare bambini, donne in gravidanza e anziani, particolarmente sensibili al falso messaggio che "naturale" sia sinonimo di sicuro.

## **Reparto Salute della donna e dell'età evolutiva**

La salute della donna e dell'età evolutiva rappresentano aree di intervento privilegiate, non solo perché sono una cartina di tornasole per la qualità dei servizi socio-sanitari, tenendo conto dei paradigmi che vengono messi in gioco in questo settore, ma anche per l'alto valore aggiunto associato alla realizzazione di efficaci programmi di prevenzione e promozione della salute – basati sull'offerta attiva e sulla modalità dell'*empowerment* – per l'irradiamento che coinvolge l'intera comunità, essendo le donne i pilastri delle famiglie e gli/le adolescenti le generazioni che costruiscono il futuro.

Il percorso nascita, la prevenzione tumori femminili, e gli/le adolescenti sono gli ambiti strategici del Progetto Obiettivo Materno Infantile (POMI, DM 24/04/2000, GU n. 131, 7 giugno 2000; LEA- Supplemento Ordinario GU n. 19 del 23 gennaio 2002, p. 37), attualmente vigente, per cui sono espresse linee guida per la realizzazione di programmi di promozione della salute. L'aspetto strategico è anche rappresentato dalla possibilità di sviluppare aree di ricerca-intervento satelliti (prevenzione aborto, prevenzione malattie sessualmente trasmesse, menopausa, ecc.).

**Competenze sviluppate**

- Allestimento e gestione di Registri e Sistemi di sorveglianza attiva.
- Realizzazione di indagini campionarie multicentriche e studi caso-controllo.
- Messa a punto, implementazione e valutazione di progetti operativi di promozione della salute.

**Attività in corso**

- Indagini sul percorso nascita, con l'obiettivo strategico di realizzare presso il CNESPS un sistema di sorveglianza attivo a partire dai CEDAP rivisitati, con tutte le istanze (centri nascita, ASL, Regioni, Ministero della Salute, ISTAT) svolgenti un ruolo attivo e complementare. Nell'ambito del percorso nascita sono stati considerati prioritari la messa a punto, implementazione e valutazione di modelli prototipali di intervento – corsi di accompagnamento alla nascita, modelli integrati territorio-centri nascita, assistenza in puerperio, promozione dell'allattamento materno (con la peculiarità dell'essere l'allattamento materno l'aspetto sintetico più potente per descrivere la qualità dei servizi dedicati al percorso nascita).
- Indagini sulla salute riproduttiva degli/le adolescenti e messa a punto e valutazione di modelli di educazione sessuale nelle scuole integrati con spazi adolescenti.
- Messa a punto di modelli di offerta attiva del Pap test.
- Sorveglianza dell'Interruzione Volontaria di Gravidanza (con le recenti indagini connesse, in particolare sulle IVG tra le immigrate e sulla contraccezione d'emergenza). Si tratta di una attività consolidata che va mantenuta, anche per il ruolo emergente delle cittadine straniere, e in cui possibilità di prevenzione trovano fondamento nei programmi relativi alle tre aree strategiche prima considerate.
- Indagini su rischi occupazionali relativi soprattutto alla salute riproduttiva.
- Studio caso-controllo sull'Ipotiroidismo congenito.
- Indagini sul *timing* delle vaccinazioni quale indicatore di efficacia dei servizi territoriali.
- Indagini sulla mortalità infantile e sui suoi determinanti.
- REPROSTAT - Progetto europeo indicatori salute riproduttiva.
- Infine, e non ultimo per importanza non fosse altro che per le obbligazioni normative esplicite e per il notevole impegno lavorativo richiesto, va considerato l'allestimento del Registro della Procreazione Medicalmente Assistita, con le potenzialità di ricerca sia riguardo la domanda e le procedure, sia riguardo gli esiti.

**Principali risultati/ricadute**

Le attività svolte, oltre ai risultati scientifici, riportati nella letteratura nazionale e internazionale, hanno permesso di svolgere un ruolo significativo nella formulazione delle linee guida ministeriali per la riqualificazione dei consultori familiari (dal 1987), che hanno trovato una completa rappresentazione nel POMI (alla cui redazione si è dato un contributo determinante), un'altra conseguenza è stata il varo della legge 34/96 sul potenziamento della rete consultoriale (con lo stanziamento di 200 miliardi di lire).

L'attività di sorveglianza epidemiologica sull'IVG ha costantemente (dal 1981) permesso di predisporre le bozze delle relazioni annuali che i ministri della salute hanno presentato al Parlamento.

Altre attività di servizio riguardano: Controlli di stato dei vaccini; formazione sui metodi statistici (comprese le indagini campionarie) applicati in epidemiologia; formazione su modelli di promozione della salute; formulazione di pareri esperti sulla salute riproduttiva; produzione di software per attività di sorveglianza e di gestione di programmi di promozione della salute.

## Reparto Salute della popolazione e suoi determinanti

I quattro settori principali oggetto delle attività del Reparto sono l'invecchiamento, l'alcol, gli indicatori, i determinanti ambientali articolati nei seguenti ambiti di attività e competenza:

- *Invecchiamento*  
Epidemiologia dell'invecchiamento, valutazione della qualità dei servizi e modelli di continuità assistenziale per l'anziano fragile.
- *Alcol*  
Attività di elaborazione e realizzazione di attività di ricerca, prevenzione e di promozione della salute collegate alla programmazione e alle politiche socio-sanitarie a livello nazionale, regionale, europeo e internazionale.
- *Indicatori*  
Indicatori di salute e alle modalità di individuazione di obiettivi e azione e di sistemi di monitoraggio finalizzati alla programmazione sanitaria nazionale, regionale ed europea per il miglioramento dello stato di salute della popolazione.
- *Determinanti ambientali*  
Effetti sulla salute umana degli antiparassitari e di consulenza all'SSN su determinanti ambientali di salute umana.

Il Reparto Salute della Popolazione e suoi Determinanti collabora con numerose istituzioni nazionali e internazionali ed è sede dell'Osservatorio Nazionale Alcol – CNESPS – OssFAD e del Centro Collaboratore dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per la Ricerca e la Promozione della Salute su Alcol e Problemi di Salute Alcol-correlati.

### *Attività in corso con i principali risultati/ricadute nel 2006*

#### • **Invecchiamento**

- *Progetto Coordinato "ERA-AGE" European Research Area on Ageing – Commissione Europea, VII Programma Quadro di Ricerca*

*ERA-NET, European Research on Ageing, Network ERA-NET, VII Programma Quadro di Ricerca*

Nel corso del 2006 le attività europee ERA-AGE saranno prevalentemente rivolte alla produzione delle buone pratiche relative alla ricerca e al finanziamento sull'invecchiamento in Europa, al completamento della rilevazione dei progetti di ricerca nazionali nel periodo 1994-2004 oggetto di inserimento in un database europeo delle progettualità specifiche ([http://www11.uta.fi/laitokset/terv/era\\_age/](http://www11.uta.fi/laitokset/terv/era_age/)). Ciò contribuirà alla identificazione delle priorità emergenti e oggetto di possibili strategie nell'ambito dell'ERA-NET e del futuro VII Programma Quadro di Ricerca (dettaglio alla pagina web <http://era-age.group.shef.ac.uk/>). L'attività progettuale del gruppo di ricerca nazionale sarà incentrata sulla raccolta e sul censimento coordinato dei programmi e progetti di ricerca italiani e attività correlate, promuovendo lo sviluppo di nuovi programmi interdisciplinari basati sulla partnership tra i vari Paesi e sulla condivisione della buona pratica nel coordinamento e nella gestione di programmi nazionali di ricerca sull'invecchiamento (MIUR, Ministero della Salute, IRCSS, ISS). Il raggiungimento di questo obiettivo sarà verificato tramite produzione e diffusione di informazioni relative alla buona pratica, riunioni congiunte, confronto, intensificazioni di attività comuni e sviluppo di nuovi programmi che prendano l'avvio dalle conoscenze già acquisite contribuendo a garantire che i programmi di ricerca sull'invecchiamento siano

sistematicamente inseriti nelle strategie di finanziamento nazionali/regionali (dettagli alla pagina web [www.iss.it/binary/publ/publi/0404.1106653088.pdf](http://www.iss.it/binary/publ/publi/0404.1106653088.pdf)).

- *Progetto IPREA (Italian Project on Epidemiology of Alzheimer Disease) – Ministero della Salute e ILSA (Italian Longitudinal Study on Aging). Studi longitudinali sull'invecchiamento*

Nel corso del 2006 si procederà alla realizzazione di un database centralizzato per le elaborazioni previste dal Progetto IPREA, conclusosi nel 2005. Il database affianca quello dello studio ILSA per il quale è stato realizzato presso il Reparto Salute della Popolazione del CNESPS un software specifico per la valutazione della coorte storica esaminata attraverso i vari *screening* longitudinali. Il Comitato tecnico-scientifico ed editoriale congiunto ILSA-IPREA ha identificato come prioritarie le elaborazioni finalizzate alla produzione scientifiche riguardanti:

Per lo studio ILSA:

- Diagnosi del deficit cognitivo multidominio (CIND): valutazione della predittività dei fattori influenti sullo sviluppo delle varie forme di demenza;
- Demenza vascolare e post-stroke dementia (caratteristiche descrittive e fattori di rischio);
- Fattori di rischio vascolari influenti sullo sviluppo dei vari tipi di demenza;
- Impatto sociosanitario ed economico delle patologie età correlate;
- Incidenza, prevalenza e determinanti della neuropatia distale simmetrica;
- Determinanti dei disturbi della funzione motoria;
- Evoluzione clinica della malattia di Parkinson.

Per lo studio IPREA:

- L'epidemiologia dell'Alzheimer: il Progetto IPREA. Prevalenza, incidenza e fattori di rischio nello sviluppo del deficit cognitivo e studio della transizione verso la demenza
- Analisi dei determinanti di MCI, CIND e VCI: comparazione dei fattori di rischio con particolare riguardo a quelli vascolari
- Valutazione e comparazione del *rating* visivo e della volumetria nella diagnosi per *neuroimaging* del deficit cognitivo e delle demenze
- Leukoaraiosi: determinanti, relazioni intercorrenti con le malattie associate (in particolare cardiovascolari) e con la disabilità
- Impatto sui disturbi funzionali della leukoaraiosi
- Studio della prevalenza di AACD e analisi della progressione verso la demenza
- Analisi dei fattori biologici e di *neuroimaging* predittivi di progressione verso la demenza
- Predittività dell'APOE e di altri polimorfismi sullo sviluppo della malattia di Alzheimer (ACE, CP2, LRP1, IL-6, CSTD, OLR1, ...) e valutazione dei determinanti del danno ossidativo del DNA.

Facendo seguito alla pubblicazione internazionale della metodologia IPREA e alla richiesta specifica di collaborazione avanzate da gruppi di ricerca europei e statunitensi, si procederà nel 2006 alla definizione di una progettualità internazionale già oggetto della *Specific Supported Action* inoltrata nel 2006 alla *DG Research* nell'ambito del VI Programma Quadro di Ricerca HEALTH-AGE, *HEALTHy AGEing in Europe: A multidisciplinary approach to identify common markers* (FP6-037615). Si avvierà inoltre la collaborazione relativa all'*International Network on Ageing Issues*, promossa dalla Charité di Berlino in collaborazione con l'ISS e la John Hopkins University di Baltimore – NIAAA.



– Progetto “ULISSE” Osservatorio sugli indicatori di qualità dell’assistenza per l’anziano fragile - Ministero della Salute

Le attività di valutazione della qualità dei servizi e modelli di continuità assistenziale per l’anziano svolte attraverso le circa 120 unità operative del Progetto ULISSE giungeranno a compimento nel 2006. I risultati parziali, oggetto di presentazione alla comunità scientifica nel corso del 2005, hanno già determinato la predisposizione di una più ampia attività di ricerca già sottoposta alla Commissione Ricerca del Ministero della Salute che integra l’esperienza acquisita e si propone di sperimentare un modello di continuità assistenziale che consenta la attivazione di reti ospedale-territorio (geriatri-Medici di Medicina Generale) capaci di garantire livelli qualitativi ottimali di continuità assistenziale per l’anziano fragile e isolato finalizzata all’utilizzo integrato sia delle risorse umane che di quelle tecnologiche (telematiche e informatiche) che possano migliorare le strategie preventive e di programmazione socio-sanitaria (*case management* e *disease mangement*). Le operazioni di acquisizione dei dati relativi al Progetto ULISSE sono in fase di completamento e saranno oggetto di centralizzazione presso l’ISS entro l’anno 2006; nel corso dell’anno verranno inoltre attivate le procedure per la creazione della banca dati nazionale relativa alla valutazione della qualità dell’assistenza erogata al target specifico di popolazione. L’esperienza triennale condotta dal progetto ULISSE relativa alla valutazione multidimensionale dell’anziano e alla creazione dei banche dati che analizzano la qualità dei servizi di assistenza nei differenti *setting* assistenziali (ospedali, RSA, ADI) favorisce l’attivazione di una più ampia fase progettuale dimostrativa rivolta all’uso ottimale delle risorse sanitarie sul territorio e della telematica al servizio dell’anziano fragile e isolato. In particolare, riconosciute le competenze e i ruoli determinanti dell’ospedale (geriatrie) da un lato e della medicina di base dall’altro, la progettualità si concentra sulla realizzazione di un protocollo di continuità assistenziale per l’anziano fragile che interfacci e integri in maniera ottimale gli interventi preventivi e di cura da parte dei geriatri e dei medici di base nell’ottica di un incremento dei servizi e delle prestazione erogate e degli outcome di salute per gli utenti. Altre attività verranno svolte al fine di valutare l’impatto di un modello di continuità assistenziale assistito dall’uso della telematica e di una piattaforma informatica per verificare i vantaggi di salute e il risparmio di risorse in casi specifici oggetto di riabilitazione cardiologica e neurologica e nella gestione integrata del paziente con scompenso cardiaco (IRCSS Fondazione Don Gnocchi e Regione Toscana).

– L’anziano nella rete dei servizi: l’uso dei dati amministrativi per l’integrazione e la continuità dell’assistenza geriatria - Ministero della Salute (Regione Veneto)

Inoltre, attraverso le attività del progetto “L’anziano nella rete dei servizi: l’uso dei dati amministrativi per l’integrazione e la continuità dell’assistenza geriatria- SISAV 2” ci si prefiggerà di monitorare il profilo di assistenza attraverso l’utilizzo di dati amministrativi e sviluppando strumenti e schede *ad hoc* che integrino tra di loro segmenti di assistenza sanitaria ancora in parte scollegati (dati di ospedalizzazione, specialistica, farmaceutica) relativamente a due delle più frequenti e invalidanti patologie tra gli anziani: l’ictus e la frattura del femore. L’ISS ha esperienze consolidate da numerose attività nazionali (Progetto Ulisse, Progetto SINDIS) ed europee (Progetto ECHI ed ECHIM) nell’identificazione e utilizzazione di indicatori classici ed emergenti relativi alla valutazione della qualità assistenziale dell’anziano e al monitoraggio dello stato di salute. Nel corso del Progetto l’ISS fornirà consulenza e supporto nel corso delle varie fasi del protocollo al fine di contribuire alla definizione dei flussi informativi e alla integrazione delle diverse sorgenti in una procedura standardizzata che possa consentire la

comparazione delle analisi e la identificazione del modello di implementazione a livello dei servizi e dei *setting* assistenziali.

In sintesi le attività comprenderanno:

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

#### • Alcol

- *WHO Collaborating Centre for Research and Health Promotion on Alcohol and Alcohol-related harm* - World Health Organization
- Progetto PHEPA II, *Project on disseminating brief interventions on alcohol problems Europe wide* - Public Health Programme
- *ELSA Project. Enforcement Of National Laws And Self-Regulation On Advertising And Marketing Of Alcohol* - Public Health Programme
- Progetto *Alcohol Policy Network in the context of a larger Europe: Bridging the Gap EU Public Health Programme, Public Health Programme*
- Osservatorio Nazionale Alcol - OssFAD (CNESPS - Dip. Farmaco) e Progetto "Telefono Verde Alcol" - Ministero della Salute
- Progetto "PRISMA" Progetto per la promozione di strategie di prevenzione precoci dell'alcoldipendenza per la riduzione del danno alcol-correlato nei *setting* e nei servizi socio-sanitari di base - Presidenza del Consiglio
- Iniziative di informazione e di prevenzione da realizzare nelle scuole, nelle università, nelle accademie militari, nelle caserme, negli istituti penitenziari e nei luoghi di aggregazione giovanile - Legge 125/2001.

A seguito della designazione per il periodo 2006-2010 del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della salute - CNESPS e dell'Osservatorio Nazionale Alcol dell'ISS quale sede *Collaborating Centre for Research and Health Promotion on Alcohol and Alcohol-related Problems*, il piano di lavoro per l'anno 2006 prevede l'attuazione di numerose attività di raccordo nazionale ed europeo riguardo le problematiche epidemiologiche e di salute pubblica attraverso la ricerca, la formazione, la programmazione, l'implementazione e la valutazione dei programmi e delle iniziative preventive e di promozione della salute che possono ridurre il carico di malattia derivante dall'uso e dall'abuso di alcol. Il momento centrale per la disseminazione dei risultati conseguiti nel corso del 2005 è rappresentato dall'Alcol Prevention Day del 20 aprile 2006. A partire dalla implementazione dei protocolli di studio coordinati dall'ISS rivolti all'identificazione di strategie di diagnosi precoce e di intervento per la riduzione del rischio e del danno alcol-correlato tra cui il Progetto Nazionale PRISMA, quello europeo PHEPA

(<http://www.phepa.net/units/phepa/html/en/dir360/doc8870.html>), quello internazionale del WHO (<http://www.who-alcohol-phaseiv.net/italy.htm> e [www.who.int/substance\\_abuse/publications/en/italy.pdf](http://www.who.int/substance_abuse/publications/en/italy.pdf)) e quelli relativi al progetto *Alcohol Policy Network - Bridging the Gap* (<http://www.eurocare.org/btg/countryreports/italy/index.html>), il Centro Collaboratore OMS e l'Osservatorio Nazionale Alcol presenteranno i dati e le esperienze utili alla implementazione in Italia della *Framework on Alcohol Policy for the European Region* (<http://www.epicentro.iss.it/temi/alcol/alcol.asp>) e le attività utili:

- alla produzione delle evidenze scientifiche e nella definizione e disseminazione delle linee guida cliniche per l'integrazione delle attività preventive specifiche nei *setting* socio-sanitari per la riduzione del rischio alcol-correlato;
- al monitoraggio per indicatori garantita attraverso l'attiva rete di collaborazioni che assicurano l'*expertise* richiesto per l'*assessment* e l'aggiornamento periodico e continuo delle basi di dati informativi nazionali previste dal Sistema Europeo Informativo sull'Alcol (EIAS) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (*Alcohol Control Database*; <http://data.euro.who.int/alcohol/Default.aspx?TabID=2421>).

Il WHO CC conformerà a partire dal 2006 la sua articolazione operativa nazionale allineandola a quella dell'Osservatorio Nazionale Alcol e collaborerà alle attività della Consulta Nazionale Alcol ai sensi della Legge 125/2001. L'Osservatorio Nazionale Alcol (ONA) attivo nel CNESPS, in qualità di organismo di riferimento del WHO per le attività svolte a livello nazionale e di strumento di consulenza tecnico-scientifica di rilievo internazionale, svolgerà a partire dal 2006 rilevanti attività di comunicazione, prevenzione e promozione della salute oggetto di accordo formale e di relativo finanziamento delle iniziative specifiche di cui il Ministero della Salute ha incaricato l'ISS lo svolgimento esclusivo ai sensi dell'art. 3 della Legge 125/2001. La coincidenza dei piani di lavoro dell'ONA e del WHO CC garantirà nel 2006 un attivo contributo alle Relazioni annuali al Parlamento relative alla legge 125/2001, l'elaborazione e pubblicazione sui siti web [www.iss.it/ofad](http://www.iss.it/ofad), [www.epicentro.iss.it](http://www.epicentro.iss.it) e [www.iss.it/alco](http://www.iss.it/alco) di aggiornamenti periodici sui dati epidemiologici e sui risultati dei progetti attuati nell'ISS. Il WHO CC - Osservatorio Nazionale Alcol supporterà, su mandato del Ministero della Salute, le attività del Telefono Verde Alcol (800 63 2000) e continuerà a fornire consulenza tecnico-scientifica al Ministero della Salute, alle Regioni, alle Aziende Sanitarie Locali con cui collabora alla realizzazione di campagne e di iniziative di promozione della salute attraverso i finanziamenti previsti dalla Legge 125/2001.

#### • Indicatori di salute

- Progetto "ECHIM" *European Community Health Indicators and Monitoring - Public Health Programme*
- *Working Party Health Indicators - Sub-segretariato Working Party del Public Health Programme*

Le principali attività di ricerca del 2006 sono relative alla partecipazione italiana a quelle concordate a livello europeo e formalizzate attraverso il Progetto "ECHIM" *European Community Health Indicators and Monitoring* della Commissione Europea che terminerà il 30/04/2008.

Le attività saranno rivolte all'identificazione, definizione e implementazione dei modelli, dei sistemi e degli indicatori utili al monitoraggio dello stato di salute nella popolazione. Attraverso la costituzione di un gruppo di lavoro collaborativo già sperimentato nel Progetto SINDIS e l'attivo coinvolgimento di ISTAT, Ministero della Salute, CCM, Università, Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali si procederà alla rilevazione dei parametri funzionali alla definizione dello standard europeo di monitoraggio dello stato di

salute dei cittadini europei a partire dagli indicatori ECHI ([www.healthindicators.org](http://www.healthindicators.org)). Attraverso la progettualità e le competenze nazionali coordinate dall'ISS ci si propone di verificare e fornire una valutazione esaustiva delle fonti disponibili, delle basi di dati esistenti, dei gap esistenti rispetto al formato e alle definizioni di indicatori stabiliti dalla *short list* dell'ECHI2 (tutti i dettagli operativi sono pubblicati sul sito <http://europa.eu.int/comm/health/> e [www.healthindicators.org](http://www.healthindicators.org).) e alla produzione successiva dei dati nazionali da far confluire sul Portale europeo *Knowledge and Information System* secondo modalità condivise di *reporting* periodico dello stato di salute della popolazione. Il gruppo di ricerca attivo presso il Reparto salute della Popolazione del CNESPS svolgerà anche il ruolo di Segretariato del *Working Party* del *Public Health Programme* dedicato agli *Health Indicators* e nell'ambito di un *Network* europeo di cinque *Public Health Institutes* attuerà la valutazione di implementabilità nei 25 stati della Unione Europea a partire dall'anno 2005 (dettagli sul sito [http://europa.eu.int/comm/health/ph\\_projects/2004/action1/action1\\_2004\\_02\\_en.htm](http://europa.eu.int/comm/health/ph_projects/2004/action1/action1_2004_02_en.htm)).

Gli obiettivi generali e specifici del progetto sono:

- Definizione degli indicatori e dello standard definitivo del Sistema di Monitoraggio Europeo dello stato di salute;
- Sub-segretariato del *Public Health Programme* per il *Working Party 7 – Health Indicators*;
- Contributo al lancio del *Public Health Portal of Knowledge and information*.

Il Programma di attività 2006 è così riassumibile:

- Attivazione del primo *network* europeo di *Health Monitoring* tra cinque principali *Public Health Institute* (Italia, Finlandia, Germania [2], Olanda) e OMS, OCSE, EUROSTAT e DGSANCO;
- *Survey* europeo di valutazione della implementabilità nei 25 Stati Membri UE degli indicatori per il monitoraggio della salute ECHI1 e ECHI2 identificati nel corso di sei anni di progettualità precedenti;
- *Reporting* specifico e predisposizione di una proposta operativa delle modalità di rilevazione dello stato di salute a livello europeo basata sugli indicatori giudicati idonei alla piena comparabilità dei dati tra stati membri;
- Predisposizione dei contributi specifici relativi agli standard di rilevazione e monitoraggio che saranno oggetto di presentazione preliminare al Comitato di Programma per l'adozione formale del *Monitoring System* basato sui risultati della progettualità.

I risultati specifici previsti riguardano la :

- Definizione del Sistema di Monitoraggio Europeo;
- Collaborazione al lancio del *Public Health Portal* sul sito di *Public Health* della Commissione Europea.

Le ricadute per l'ISS sono numerose:

- Consolidamento leadership europea nel settore del monitoraggio della salute per indicatori e del ruolo centrale dell'ISS, su mandato della Commissione Europea, nell'assessment e nella valutazione di implementabilità del sistema e degli indicatori per tutti e 25 gli stati membri;
- Ruolo di primo piano nella definizione delle finalità, delle funzioni e delle procedure relative a una futura struttura centrale europea (*EU Health Observatory*) dedicata all'*Health Monitoring*, ispirata al CDC ma dedicato agli aspetti di più ampio respiro di salute pubblica

- Collaborazione alle attività collegate: i) alla creazione del *Public Health Portal of Knowledge and Information* europeo; ii) alle attività centrali dell'intero *Public Health Programme* in qualità di sub-segretariato del *Working Party 7 - Health Indicators*.
  
- *Piano per la sorveglianza delle esposizioni ad agenti pericolosi e delle sindromi associate, basato sul contributo dei Centri Antiveneni (Accordo tra Ministero della Salute- CCM e ISS-CNESPS)*

L'attività di ricerca avviata nel corso del 2006 si basa sulle seguenti premesse: i centri antiveneni (CAV) attivi in Italia ricevono ogni anno circa 67.000 richieste di consulenza per presunte intossicazioni. Le principali categorie di agenti associati a questi incidenti comprendono farmaci (circa il 43% dei casi), prodotti domestici (circa il 23% dei casi), prodotti industriali, antiparassitari, alimenti/vegetali (ciascuna categoria riferita a circa il 5% dei casi), cosmetici e prodotti per l'igiene personale (circa il 4% dei casi). Le esposizioni risultano verificarsi per circa l'87% dei casi in ambiente domestico e una parte rilevante dei soggetti intossicati è costituita da bambini con età inferiore a cinque anni, i quali rappresentano circa il 44% dell'intera casistica; l'attività svolta negli Stati Uniti a partire dai primi anni '80, ha evidenziato che un piano di sorveglianza dedicato a questi eventi può costituire un'importante base informativa per identificare tempestivamente agenti particolarmente pericolosi, fornire indicazioni per la riformulazione, il confezionamento o la revoca di prodotti commerciali, indirizzare interventi di prevenzione e valutarne le ricadute, indirizzare interventi di formazione rivolti a personale sanitario e di informazione rivolti al pubblico, identificare e documentare incidenti chimici di varia natura, indirizzare attività di ricerca e fornire supporto per interventi normativi.

Sulla base di tali premesse, presso il CNESPS è stata avviata la definizione di un sistema di sorveglianza nazionale delle esposizioni ad agenti pericolosi e delle sindromi ad essi associate, basato sul contributo dei CAV e coordinato dall'ISS. I presupposti essenziali per la realizzazione di questa iniziativa sono costituiti dall'adozione da parte dei Centri collaboranti di un set minimo di dati di rilevazione comune e dall'applicazione di criteri standard condivisi per la valutazione e la classificazione dei casi esaminati. Altro aspetto considerato è la messa a punto di un sistema per la rilevazione e gestione dei dati accessibile in rete.

Si prevede che nel corso di un primo anno di attività verrà realizzata la messa a punto di un prototipo di sistema per la rilevazione e l'analisi integrata dei dati provenienti dai diversi CAV, in grado di fornire una base conoscitiva di rilevante interesse a livello regionale e nazionale per la caratterizzazione e l'approfondimento di varie tematiche di rilevanza sanitaria quali, ad esempio, gli incidenti domestici, le intossicazioni da farmaci, le intossicazioni nei bambini, gli incidenti occupazionali e ambientali, le intossicazioni alimentari e le intossicazioni da sostanze di abuso. Una particolare attenzione viene attualmente rivolta al contributo che potrà derivare dal sistema di sorveglianza in fase di definizione per la tempestiva identificazione e caratterizzazione di eventuali rilasci dolosi o accidentali di agenti chimici pericolosi.
  
- *Intossicazioni acute da farmaci: caratterizzazione del fenomeno, messa a punto e valutazione di strategie per la prevenzione (attività attualmente svolta in collaborazione con il Centro Antiveneni di Milano)*

Il progetto ha l'obiettivo di analizzare i casi di intossicazione acuta da farmaci presi in esame dal Centro Antiveneni di Milano, cui pervengono annualmente dalle diverse regioni italiane circa 20.000 richieste di consulenza per esposizioni a prodotti farmaceutici. I dati raccolti da questo centro nel corso del 2004-2006 verranno analizzati presso l'ISS e

forniranno una prima base conoscitiva del fenomeno a livello nazionale. Nell'ambito di tale progettualità, si prevede di dedicare una particolare attenzione all'analisi delle esposizioni accidentali a farmaci in soggetti in età pediatrica e geriatrica.

L'attività in corso di svolgimento permetterà di acquisire le seguenti conoscenze:

- stima dell'entità del fenomeno delle intossicazioni acute da farmaci in Italia e sua caratterizzazione;
- individuazione dei principali fattori di rischio per esposizione accidentali a farmaci o in sovradosaggio, con particolare riferimento agli incidenti che coinvolgono soggetti in età pediatrica, ovvero, altri gruppi di soggetti che risultino particolarmente a rischio di esposizione, quali gli anziani;
- valutazione dell'impatto di strategie educative/informative sull'uso e la conservazione di farmaci attualmente in uso;
- stima dei costi attualmente sostenuti per l'assistenza ospedaliera a pazienti con sintomi di avvelenamento da esposizione in acuto a farmaci e pianificazione di interventi mirati per la prevenzione del fenomeno.

I risultati ottenuti potranno essere utilizzati per la definizione di un piano nazionale di intervento per la riduzione delle intossicazioni da farmaci, comprensivo di eventuali proposte in vari ambiti, quali: ambito normativo; formazione del personale sanitario; attività di informazione rivolte alla popolazione generale e a gruppi specifici di interesse prioritario; definizione di procedure di sorveglianza atte a valutare la ricaduta delle iniziative per la prevenzione.

## **Reparto Salute mentale**

Lo scopo fondamentale del Reparto è di contribuire al miglioramento della salute mentale delle persone che soffrono di disturbi psichici, dei loro familiari e della popolazione mediante:

- ricerche scientifiche;
- attività di diffusione di interventi di dimostrata efficacia;
- promozione della valutazione di qualità di servizi;
- promozione della partecipazione attiva e informata di utenti e familiari.

Il Reparto intende anche contribuire al miglioramento della qualità dell'assistenza sanitaria in altri campi mediante la diffusione di interventi efficaci per il cambiamento dei comportamenti professionali.

### ***Competenze sviluppate***

Al di là delle comuni competenze nel disegno di conduzione degli studi epidemiologici, le principali competenze del reparto possono essere così sintetizzate:

- costruzione e validazione di strumenti specifici per la rilevazione dei disturbi psichiatrici, delle condizioni di benessere/malessere psichico, della disabilità, del funzionamento sociale, dello stress e di aspetti della personalità correlati alla salute;
- costruzione e scelta di strumenti e indicatori per la valutazione della qualità dei servizi di salute mentale e geriatrici;
- applicazione di conoscenze *evidence-based* negli studi e nelle attività di miglioramento di qualità;
- disegno e conduzione di studi controllati di efficacia.

**Attività di ricerca in corso e risultati**

- *Prevalenza dei disturbi psichiatrici e del benessere psichico in un campione di popolazione generale e in popolazioni lavorative.*  
Tra i principali risultati c'è che la prevalenza dei disturbi psichiatrici nel nostro Paese è più bassa che in altri Paesi europei, mentre è invece elevata la semplice condizione di disagio psichico e di insoddisfazione.
- *Valutazione degli interventi psicosociali.*  
È stato messo a punto un particolare approccio di intervento riabilitativo, determinato VADO, di cui è stata dimostrata l'efficacia con due studi controllati. Lo stesso per un particolare intervento cognitivo-comportamentale nei reparti psichiatrici ospedalieri generali, che attualmente viene esteso anche ai centri diurni. Sono stati anche condotti studi di follow up a lungo termine sull'efficacia di un trattamento integrato farmacologico e psicoterapeutico nei disturbi d'ansia. Sono in progetto studi controllati sull'applicazione di un manuale di autoterapia guidata della depressione.
- *Descrizione dei Servizi di Salute Mentale con messa in luce delle differenze sia quantitative che qualitative.*  
Sono stati completati gli studi sulle Strutture Residenziali, sulle strutture di ricovero per i pazienti psichiatrici acuti, e sui Centri di Salute Mentale. Tra i principali risultati, il basso turnover dei pazienti ammessi nelle strutture residenziali e la carenza di attività educative e socializzanti nei reparti psichiatrici, con la presenza comunque di centri di eccellenza. Sta per essere avviata un'attività di sorveglianza dei disturbi mentali gravi presso una serie di Centri di Salute Mentale sentinella distribuiti sul territorio nazionale.
- *Messa a punto di strumenti per la valutazione degli esiti (psicopatologici e di funzionamento sociale) osservati nei pazienti dei Servizi di Salute Mentale (HoNOS-Roma, SAVE, FPS).*  
Si sta diffondendo anche il VALGRAF per la valutazione degli esiti (sintomi fisici e psichici, disabilità) nelle residenze assistenziali per anziani e nei servizi domiciliari per anziani.
- *Promozione del coinvolgimento di utenti e familiari.*  
Sono stati messi a punto e validati alcuni strumenti per la valutazione della soddisfazione di utenti e familiari e alcuni strumenti per la valutazione degli esiti, di cui uno per gruppi di mutuoaiuto. Si è iniziata un'attività di coordinamento per la valutazione di iniziative di associazioni di volontariato, in particolare rivolte alla diffusione di interventi psicoeducativi per i familiari, o all'inserimento lavorativo di pazienti e al *parent training*. È stata promossa la formazione nei principi della valutazione di qualità e di efficacia dei rappresentanti delle associazioni di volontariato.
- *Attività di formazione e di supporto all'attività di valutazione e di miglioramento di qualità: preparazione e valutazione sul campo di manuali di accreditamento, in particolare per i Servizi di Salute Mentale e per i Servizi Geriatrici.*
- *Preparazione di materiale didattico, in particolare per quanto riguarda i principi e la pratica della valutazione e del miglioramento continuo di qualità e di interventi psicosociali di dimostrata efficacia alla luce delle evidenze scientifiche.*  
È stata coordinata la redazione di un libro sulla variabilità nei servizi italiani.
- *Studi sulle relazioni tra stress, personalità, sistemi immunitario e neuroendocrino, e rischio di patologie somatiche e psichiatriche.*  
È in corso uno studio longitudinale su una popolazione di operatori sanitari che valuta le reciproche relazioni tra caratteristiche di personalità, variazioni nel livello di stress,

morbilità generale e variazioni nella funzionalità dei sistemi immunitario e neuroendocrino. Tra i risultati preliminari, si può citare il riscontro di una associazione tra lo stress, alcuni aspetti della personalità collegati alla regolazione emozionale, e riduzione dell'efficienza dell'immunità cellulare.

– *Studi sugli aspetti psicosociali di patologie somatiche.*

Sono in corso studi su personalità, psicopatologia, qualità della vita, adesione ai trattamenti e loro efficacia in pazienti affetti da infezione da HIV e da epilessia. Tra i primi risultati si possono citare l'associazione tra specifici aspetti del carattere e adesione alla terapia antiretrovirale nei pazienti HIV positivi, e la forte correlazione tra depressione, ansia e qualità della vita nei pazienti epilettici, indipendentemente dalle variabili cliniche che esprimono la gravità dell'epilessia.

## Ufficio di statistica

Il Reparto sviluppa e utilizza metodi statistici, informatici e informativi complessi per l'approfondimento delle conoscenze sullo stato di salute della popolazione utilizzando, in particolare, le fonti statistiche correnti. Le attività riguardano: studi di mortalità (analisi sistematica della distribuzione della mortalità nel tempo e nello spazio, la mortalità prematura e gli anni di vita potenziale persi, l'attesa di vita e la sua scomposizione per genere, età e causa di morte, la valutazione dell'impatto delle varie cause, la mortalità evitabile, la mortalità nelle cosiddette "piccole aree", oggetto di particolari esposizioni ambientali; l'utilizzo dei dati di mortalità per stimare l'occorrenza di patologie per cui non vi siano fonti esaustive; lo studio di tutte le cause che contribuiscono al decesso di un individuo). Studi epidemiologici basati sull'analisi di dati correnti di interesse in sanità pubblica, quali le indagini ISTAT (sugli Aspetti della Vita Quotidiana in Italia e sul Ricorso ai Servizi Sanitari), le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) e i dati demografici forniti dalle Anagrafi. Studi sugli Indicatori di Salute. Studi a livello europeo sulle Indagini sullo Stato di Salute delle popolazioni: Progetto FÈHES – *Feasibility of a European Health Examination Survey* e Progetto EUHSID – *European Union Health Surveys Information Database*. Studi sulle conseguenze degli eventi climatici estremi sulla salute. Aspetti di Etica e di privacy nella ricerca in campo statistico ed epidemiologico. Progettazione e realizzazione di Registri Nazionali su temi rilevanti di sanità pubblica che si avvalgono di flussi correnti, integrati da informazioni aggiuntive *ad hoc* (es. Registro Nazionale Interventi di Protesi di Anca). Coordinamento di studi europei per monitorare e valutare l'efficacia di procedure diagnostiche e terapeutiche (es. il Progetto EUPHORIC – *EUropean Public Health Outcome Research and Indicators Collection*).

In quanto Ufficio di Statistica dell'intero ISS, il Reparto cura tutti gli adempimenti, previsti per Legge, di interazione tra ISS e SISTAN (Sistema Statistico Nazionale), di cui l'Istituto fa parte.

## Competenze sviluppate

Le competenze sviluppate riguardano la messa a punto, attraverso un processo logico e operativo continuo di approfondimenti teorici e sperimentazioni, di metodologie, protocolli, flussi informativi, i più rilevanti dei quali riguardano:

- Messa a punto di sistemi di sorveglianza epidemiologica rapida della mortalità per poter dare risposte di sanità pubblica in caso di emergenze climatiche o epidemiche.
- Analisi delle concause di morte (*multiple-cause-of-death*) cioè tutte le condizioni patologiche e caratteristiche delle lesioni, riportate sul certificato di morte, allo scopo di contribuire a descrivere più compiutamente la diffusione di patologie e di analizzare i



rischi in competizione; tali informazioni, mai analizzate in Italia, sono rese disponibili all'Ufficio di Statistica dall'ISTAT, nell'ambito dell'Accordo Quadro tra ISTAT e ISS, il cui responsabile per l'ISS è il direttore dell'Ufficio di Statistica.

- Protocolli per la conduzione di Indagini sullo Stato di Salute della Popolazione del tipo HES (*Health Examination Survey*, basato su somministrazione di questionario ed effettuazione di una visita medica con rilevazione di parametri clinici, biochimici, antropometrici) anche a livello europeo attraverso la partecipazione, con responsabilità di un *Work Package*, a uno studio finanziato dalla CE sulla Fattibilità di una HES europea: Progetto FEHES – *Feasibility of a European Health Examination Survey*; sviluppo di metodologie per confrontare i risultati di una HES con quelli di una indagine di tipo HIS (*Health Interview Survey*, basato sulla sola somministrazione di questionario) con la partecipazione allo *Steering Committee* del Progetto Europeo EUHSID – *European Union Health Surveys Information Database*.
- Revisione e studio della normativa esistente nei Paesi europei per la tutela della privacy (analisi dei *Data Protection Act*) con particolare riferimento ai dati attinenti alla salute (dati sensibili).
- Revisione e studio della normativa esistente nei Paesi europei per gli aspetti etici implicati negli studi sullo stato di salute della popolazione, di tipo “HES”.
- Record-linkage tra fonti diverse di dati riguardanti la stessa patologia, che consente di studiare la sottonotifica delle due fonti, la qualità dei dati riportati e di dare una stima integrata dell'occorrenza del fenomeno in studio.
- Flussi informativi per la conduzione di follow up attivi presso le anagrafi, per conoscere caratteristiche demografiche di persone oggetto di studi epidemiologici, allo scopo di contribuire alla completezza di dati raccolti in Registri o relativi a soggetti arruolati in studi trasversali. I flussi informativi sono stati sperimentati per vari studi (es. AIDS e Malattia di Creutzfeldt-Jakob).
- Progettazione e realizzazione di Registri Nazionali su temi rilevanti di Sanità Pubblica che si avvalgono di flussi correnti, integrati da informazioni aggiuntive *ad hoc*, quale il Registro Nazionale Interventi di Protesi di Anca .
- Coordinamento di studi europei per monitorare e valutare l'efficacia di procedure diagnostiche e terapeutiche, quali il Progetto EUPHORIC (*EUropean Public Health Outcome Research and Indicators Collection*).
- Esperienza didattica sull'analisi statistica dei dati condotta mediante appositi software e approfondimento della metodologia di formazione, con particolare riferimento alla sanità pubblica.

#### **Attività in corso con i principali risultati/ricadute**

- Studi sulla mortalità evitabile che producono Atlanti a livello territoriale fine (di singola USL) oltre che Provincia e Regione – nell'ambito di un Progetto di Ricerca Corrente coordinato dall'UdS e che vede la collaborazione di varie istituzioni ed enti che svolgono attività scientifica in ambito di sanità pubblica quali l'Università di Tor Vergata, l'ISTAT, la NEBO Ricerca. Tali Atlanti costituiscono una base conoscitiva, elaborata con metodologia statistica adeguata, da mettere a disposizione sia delle cittadine e cittadini per renderli consapevoli di importanti temi di sanità pubblica, che delle amministrazioni locali che possano avvalersi di evidenze epidemiologiche da utilizzare come strumenti di policy per la pianificazione e la gestione, per la valutazione delle politiche e più genericamente, in ambito sanitario, per approntare raccomandazioni e linee guida.
- Studi sulla mortalità osservata in aree sottoposte ad esposizioni ambientali note, per le quali è utile avere una completezza di dati (fornita solo da rilevazioni esaustive su base

nazionale, come i dati ufficiali di mortalità gestiti dall'Ufficio di Statistica) nonché ad esposizioni ad agenti su cui sono state formulate ipotesi etiologiche alla cui verifica i dati di mortalità possono contribuire. I risultati di tali studi, svolti in collaborazione con il Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria dell'ISS, forniscono utili ricadute di sanità pubblica in quanto costituiscono una base conoscitiva scientifica per le istituzioni preposte alla programmazione ambientale e sanitaria.

- Studi sulle patologie rare, in collaborazione con il Centro Nazionale per le Malattie Rare dell'ISS.
- Sorveglianza rapida della mortalità nelle 21 città capoluogo di regione/provincia autonoma per avere indicazioni sull'andamento della mortalità.
- Studi sul fenomeno suicidario in Italia.
- Approfondimento delle tematiche legislative ed etiche implicate nella progettazione e conduzione, a livello di tutti i Paesi europei, di indagini HES (*Health Examination Survey*).
- Analisi ed elaborazioni per fornire risposte a quesiti di sanità Pubblica posti all'UdS da strutture dell'SSN, enti di ricerca e Università, nonché ad interrogazioni parlamentari o richieste del Governo.
- Attività connesse con il Registro Nazionale Interventi di Protesi di Anca: avvio della sperimentazione della raccolta dati, basata sull'utilizzo di flussi correnti integrati da informazioni aggiuntive relative allo stato di salute del paziente e al dispositivo medico; l'attività coinvolgerà le tre regioni italiane in cui è già attivo un registro regionale (Lombardia, Emilia Romagna, Puglia); impostazione del sito web del progetto; collaborazione con l'EAR (*European Arthroplasty Register*).
- Attività connesse con il Progetto Europeo EUPHORIC (*EUropean Public Health Outcome Research and Indicators Collection*): pubblicazione della prima versione del sito web con allestimento di un database contenente le informazioni raccolte nel *survey* e predisposizione di un sistema di interrogazione; pubblicazione del primo *Deliverable* "Results of the first phase of the EUPHORIC Project"; preparazione di schede descrittive degli indicatori; organizzazione e avvio della fase pilota (ortopedica e cardiovascolare); ampliamento del *network* dei partecipanti al progetto attraverso l'inclusione di altri Paesi come *collaborating partners* e avvio di collaborazioni con altri progetti inerenti lo sviluppo di indicatori (EUROCARE, OECD, ECHIM).
- Coordinamento della produzione statistica dell'ISS, contribuendo con particolare riferimento alle attività nel settore Sanità, alla stesura del Programma Statistico Nazionale Triennale e alla Relazione Annuale al Parlamento della Commissione per la Garanzia dell'Informazione Statistica.

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

Uno degli obiettivi fondamentali delle autorità sanitarie è garantire ai consumatori un elevato livello di tutela per quel che concerne la sicurezza alimentare. A questo scopo esse definiscono e mettono in atto disposizioni per garantire che alimenti a rischio non siano immessi sul mercato e predispongono opportuni meccanismi per individuare i problemi che possono condizionare la sicurezza degli alimenti e tempestivamente adottare le misure correttive più appropriate. Solo se si adotta una strategia integrata di controllo si può meglio garantire la sicurezza alimentare. Per questa ragione tutte le fasi della filiera alimentare debbono essere considerate come un unico processo, in quanto ciascuna di esse può rappresentare un potenziale punto critico per la sicurezza alimentare. Per questa ragione, tutti i pericoli che possono essere presenti dalla produzione primaria alle successive fasi della catena alimentare devono essere identificati e, ove necessario, adeguatamente controllati. I controlli messi in atto dalle autorità e quelli degli operatori nell'ambito di specifici programmi basati sui principi del sistema HACCP dovrebbero verificare che i requisiti di igiene e i criteri di conformità siano soddisfatti. Tuttavia, perché i provvedimenti adottati dalle autorità per ridurre, eliminare o evitare i rischi per la salute siano efficaci, proporzionati e mirati è necessario che le stesse si servano dell'analisi del rischio. Delle tre componenti interconnesse dell'analisi del rischio, quella della valutazione quantitativa del rischio (nutrizionale e sanitaria), strumento oggettivo con cui definire i criteri d'accettabilità di un prodotto, di un ingrediente, di un coadiuvante, di una tecnologia alimentare basandosi sulla valutazione delle effettive ricadute sullo stato di salute della popolazione, viene svolta dall'ISS.

L'attuale complessità e importanza delle questioni tecnico-scientifiche che riguardano la sicurezza alimentare ha di recente reso necessario sostituire i vecchi laboratori dell'ISS con nuove strutture più focalizzate sui problemi della sicurezza alimentare. Il Centro nazionale per la qualità degli alimenti e per i rischi alimentari (CNQRA) dell'ISS è struttura tecnico-scientifica indipendente, creata per garantire la sicurezza d'uso e nutrizionale degli alimenti e per gestire le emergenze alimentari in relazione alla comparsa di rischi emergenti. Il centro realizza, gestisce e sviluppa attività di ricerca, controllo, consulenza e formazione nel campo della sicurezza alimentare interagendo anche con istituzioni esterne nazionali (Ministero della Salute, IZZSS, SSN e Università) e internazionali, in particolare all'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare. Il Centro svolge studi finalizzati alla "valutazione del rischio" associato al consumo di alimenti contaminati da pericoli emergenti e riemergenti di natura biologica (virus enterici, batteri, miceti e relative tossine) e chimica (micotossine, ficotossine, metalli pesanti, contaminanti da processo, da trattamento) o contenenti additivi, coloranti e aromi e quelli associati a modelli di alimentazione non corretti. I risultati di tali studi permettono di fornire pareri scientifici al Ministero della Salute, organo deputato alla gestione dei rischi alimentari. In tale contesto, il CNQRA valuta i rischi connessi a determinati gruppi di contaminanti chimici (compresi i residui di antibiotici e sulfamidici) e biologici e di nutrienti sviluppando specifiche proposte sui fattori di rischio ad essi correlati e quelli connessi all'uso di nuove tecnologie, incluse le biotecnologie.

Il Centro è impegnato anche nella individuazione di idonei stili di vita e a stabilire il ruolo di componenti della dieta (acidi grassi a diverso grado di saturazione, lipidi ossidati, antiossidanti) nella patogenesi, prevenzione e terapia di malattie con fattore di rischio nutrizionale, nonché sulla loro capacità di fornire benefici alla salute, tali da migliorare la qualità della vita. Il CNQRA ha inoltre tra le proprie priorità quella di identificare più precocemente possibili nuovi, imprevisti o riemergenti rischi associati agli alimenti affiancando agli approcci valutativi

tradizionali circoscritti alla filiera alimentare anche quelli esterni alla filiera stessa attraverso l'attuazione di programmi che in una visione olistica vedono affiancate istituzioni nazionali di diverse aree culturali.

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

## Resoconto attività 2006

L'attività scientifica è stata incentrata su quattro grandi aree tematiche per ciascuna delle quali sono state sviluppate ricerche, individuali o connesse a programmi collaborativi finalizzati, che hanno avuto come fine quello di acquisire informazioni utili rispettivamente per il contenimento o l'eliminazione del rischio associato al consumo di alimenti contaminati, la promozione di stili di vita corretti in grado di garantire un migliore stato di salute generale e ridurre nel contempo i notevoli costi socio-economici generati dalla diffusione delle patologie croniche associate alla dieta, l'influenza di tecnologie emergenti sulle proprietà nutrizionali e funzionali degli alimenti e su eventuali fattori di rischio per la salute umana, le problematiche legate alla diagnostica e alla tracciabilità degli OGM nella filiera alimentare.

Il centro ha operato nelle seguenti aree:

- *Qualità e rischio microbiologico degli alimenti*
  - All'interno del progetto europeo MedVetNet sono state potate avanti tra l'altro *ring trial* per la determinazione in Real-Time PCR della Salmonella e del Campylobacter nel pollame.
  - Sono tuttora in corso lo sviluppo di metodologie rapide e innovative per la determinazione di microrganismi patogeni e per la depurazione dei molluschi bivalvi contaminati da patogeni emergenti, quali vibrioni e Calicivirus.
  - È tuttora in corso l'indagine, in collaborazione con l'Istituto Nazionale di Apicoltura di Bologna, su 212 campioni di miele di produzione nazionale, identificati mediante

analisi melissopalnologica, sulla prevalenza di spore di clostridi neurotossigeni al fine della valutazione del rischio correlato al botulismo infantile.

Nell'ambito delle attività del laboratorio nazionale di riferimento per il latte sono state svolte le seguenti ricerche:

- definizione di un nuovo metodo di *screening* microbiologico rapido (circa tre ore) per la ricerca e la identificazione presuntiva di residui di antibiotici nel latte (e nelle carni) a livelli di sensibilità compatibili con gli MRL;
- studio di un metodo biosensoriale per la ricerca di residui di b-lattamici nel latte.

— *Qualità e rischio chimico degli alimenti*

- Sviluppo di sistemi integrati per la ricerca (metodi di *screening*, *post-screening* e conferma) e la determinazione di residui di farmaci ad azione antibatterica nei prodotti alimentari di origine animale (crostacei, latte di capra, uova, miele, pesci, conigli).
- Messa a punto e validazione di metodologie analitiche per la determinazione di acrilammide, di idrocarburi policiclici aromatici (IPA) e di elementi in traccia 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) di interesse nazionale.
- Studi di caratterizzazione geografica di cereali nazionali relativamente al contenuto di Selenio. Il Selenio è un elemento chimico dalla valenza nutrizionale elevata ed eventuali carenze nella dieta possono condurre a stati patologici gravi.
- Valutazione della qualità di acque minerali naturali di produzione nazionale relativamente agli aspetti sanitari connessi alla presenza di elementi tossici (As, Sb, Cd, Cr, Pb e Ni).
- Valutazione dello stato di contaminazione da elementi tossici di prodotti ittici nazionali d'acquacoltura o provenienti dalla pesca nel Mediterraneo
- Sono stati studiati gli alchilfenoli, surfattanti non ionici, liposolubili, utilizzati in molti settori industriali tra i quali quello della produzione di pesticidi per valutarne la presenza come residui (distruttori endocrini) in prodotti finiti di origine vegetale in vendita al pubblico
- Valutazione della presenza quali-quantitativa dei residui di Idrocarburi Policiclici Aromatici in particolare Benzene e Toluene nel latte materno sia tal quale che dopo trattamento di bonifica e conservazione cui il latte viene sottoposto nel *lactarium* di un ospedale pediatrico.
- Valutazione dello stato di contaminazione da ocratossina A nel vino del commercio di provenienza prevalentemente delle regioni meridionali dell'Italia.
- Valutazione della contaminazione da zearalenone in campioni di alimenti per l'infanzia dato che tale contaminante per l'effetto estrogenico potrebbe essere causa dell'insorgenza del telarca nei bambini.
- Valutazione della esposizione della popolazione europea a sostanze chimiche fra cui le micotossine con il modello probabilistico Montecarlo.
- Valutazione dell'effetto della tecnologia di produzione (GM, convenzionale e biologica) sul contenuto di micotossine per verificare la presenza di muffe sui campioni di patate.
- Studio di validazione dell'aflatossina B1 nel mais preliminarmente inteso a stabilire l'omogeneità dello stock distribuito e pianificazione dello stesso.
- Studio della distribuzione delle micotossine in spighe di mais nella fase pre raccolto (in campo).

- *Qualità e rischi nutrizionali*
  - Sono stati sviluppati metodi analitici innovativi per la ricerca e determinazione dei fattori antinutrizionali.
  - Si è indagato sugli integratori dedicati alla riduzione del peso e contenenti concentrati di legumi per valutare la loro efficacia e sicurezza d'uso, dosando l'attività degli inibitori dell'alfa-amilasi, della tripsina e delle lectine.
  - È stato calcolato e valutato l'*intake* di silicio per l'adulto e il bambino in seguito all'assunzione di acque minerali italiane.
  - Sono stati condotti studi finalizzati ad acquisire nuovi elementi sul ruolo esercitato dalle LDL ossidate, in particolare gli effetti sul differenziamento di preadipociti in adipociti, e sull'*uptake* del glucosio, dopo stimolo insulinico, in adipociti maturi.
  - Si sta completando uno studio di intervento nutrizionale su pazienti obesi diabetici per valutare gli effetti di diete arricchite in acidi grassi a diverso grado di saturazione (saturi e monoinsaturi), sulla lipemia post-prandiale, su parametri, plasmatici e tissutali, indicativi della suscettibilità all'ossidazione e della funzionalità adipocitaria.
  - Si è ulteriormente approfondito lo studio volto alla identificazione del meccanismo responsabile del danno cellulare mediato da oxLDL in cellule macrofagiche, coinvolto nell'insorgenza dell'arteriosclerosi e nella progressione della placca ateromatosa. I polifenoli studiati si sono dimostrati capaci di inibire l'*uptake* delle particelle lipoproteiche ossidate da parte delle cellule, attraverso un meccanismo ancora oggetto di indagine.
  
- *Tecnologia e biotecnologie*
  - Validazione di metodi di analisi idonei alla determinazione di soia GM presente ad alte concentrazioni in una derrata alimentare.
  - Il metodo è stato utilizzato per studiare l'effetto del processo tecnologico di lavorazione della soia sulla percentuale di soia transgenica presente nella granella e in alcuni intermedi di lavorazione.
  - Studio collaborativo nell'ambito del progetto europeo KELDA per studiare la distribuzione degli OGM di derrate in massa.
  - Studio post-marketing relativo al consumo di OGM sul territorio nazionale finalizzato alla valutazione del consumo di soia e mais tramite studi di dieta totale.
  - Partecipazione allo studio di validazione del metodo per la determinazione di DNA transgenico GA21 in campioni di mais e MON 863 (estrazione e quantificazione in *real-time* PCR, metodo evento-specifico)-Monsanto-JRC/IHCP.
  - Studio collaborativo con i membri dell'ENGL sull'utilizzo dei plasmidi come standard positivi nell'analisi di *screening* degli OGM.
  - Studio sulla distribuzione degli OGM in derrate in sacchi di campioni elementari da mais contenente basse percentuali di mais transgenico.

## Descrizione dei reparti

### Reparto Additivi, aromi, coloranti e qualità degli alimenti

Il Reparto svolge attività istituzionale e di ricerca sugli additivi, coloranti e aromatizzanti nell'ambito dell'intera filiera alimentare; valuta la qualità degli alimenti attraverso studi su parametri indicatori ed elementi in tracce. Studia l'esposizione della popolazione ad additivi, coloranti, aromi ed elementi in tracce per valutazione del rischio associato all'assunzione di tali

sostanze con gli alimenti. Studia il comportamento delle sostanze utilizzate a fini tecnologici nelle matrici alimentari in relazione al loro possibile ruolo di precursore nella formazione di sostanze tossiche. Programma e partecipa alla esecuzione dei sistemi di sorveglianza sui criteri d'uso degli additivi alimentari al fine di rispondere agli obblighi previsti dalla normativa comunitaria. Stima il rischio mediante lo studio dei meccanismi di trasferimento degli elementi in tracce. Sviluppa metodi analitici innovativi per la ricerca e la determinazione di additivi, aromi, coloranti, elementi in traccia e di parametri per la valutazione della qualità degli alimenti. Assolve compiti di formazione delle strutture del Servizio Sanitario Nazionale e informazione dei consumatori e svolge attività di consulenza per le autorità sanitarie nazionali e comunitarie e di controllo. Nell'ambito del Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) è sede della Unità Operativa per gli elementi chimici e collabora con il Laboratorio Comunitario di Riferimento per la ricerca di residui negli animali vivi e nelle carni.

### **Reparto Adempimenti comunitari e sanità pubblica**

Il Reparto svolge attività di prevenzione e sorveglianza delle contaminazioni alimentari da virus enterici, tossine algali, batteri patogeni, microrganismi antibiotico resistenti e da residui di farmaci antibatterici da trattamento in alimenti di origine animale. Svolge tutti i compiti relativi al Laboratorio Nazionale di Riferimento per la Contaminazione Batteriologica e Virale dei Molluschi Bivalvi e del Laboratorio Nazionale di Riferimento in materia di analisi e di prove sul Latte e sui prodotti a base di latte, previsti rispettivamente dalla Decisione 1999/313/EC e dal DPR del 14 gennaio 1997 n. 54 (pubblicato nella GU 12 marzo 1997, n. 59 SO) quali la collaborazione con i Laboratori Comunitari di Riferimento (CEFAS – Weymouth – UK per i molluschi, AFSSA di Fougères – Francia – per i residui di antibiotici e sulfamidici, AFSSA di Maisons-Alfort – Francia – per il latte e i prodotti del latte), il coordinamento delle strutture periferiche dell'SSN, l'organizzazione e la partecipazione a saggi interlaboratorio. In particolare si occupa dei problemi sanitari connessi al consumo dei molluschi bivalvi e interviene in caso di segnalazioni di contaminazioni o di tossinfezioni degli stessi, sia di produzione nazionale che d'importazione, in collegamento con il Sistema di Allerta. Promuove studi sulle cause delle modificazioni sia morfologiche che patogenetiche dei contaminanti dei molluschi per la valutazione del rischio associato al loro consumo. Promuove e sviluppa ricerche mirate alla messa a punto di metodi tradizionali e innovativi per la determinazione e la caratterizzazione di diversi microrganismi (batteri classici ed emergenti e virus enterici). Costituisce l'unità operativa del Laboratorio di Riferimento Nazionale per i residui di farmaci antibatterici da trattamento per quanto riguarda i metodi di *screening* e svolge attività di ricerca e messa a punto di metodi per i diversi prodotti di origine animale (latte, carne, pesce, uova, miele). Si occupa di problematiche del latte e dei suoi derivati (microbiologia, determinazione di residui di antibiotici e sulfamidici da trattamento farmacologico) e sviluppa attività di ricerca nel settore. Svolge attività di monitoraggio dell'emergenza di antibiotico resistenza in ceppi microbici prevalentemente associati ad alimenti e promuove studi sull'efficacia di estratti vegetali ad attività antibatterica e di natura non antibiotica. Nell'ambito del Reparto è attivo il Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo, formalizzato dalla Circolare del Ministero della Sanità 01/07/1996 n. 9. Il Centro, attivo 24 ore su 24 tutti i giorni dell'anno riceve campioni biologici e alimentari dalle varie strutture dell'SSN al fine di effettuare tempestivamente la diagnosi di laboratorio dei casi di sospetto botulismo che si verificano sul territorio nazionale. I risultati delle analisi e le indagini epidemiologiche hanno lo scopo fondamentale della corretta azione sul malato e di una tempestiva individuazione dei veicoli alimentari al fine della eventuale diramazione di allerte nazionali o internazionali. Vengono inoltre effettuate ricerche per lo studio di caratteristiche fenotipiche e genotipiche di subtipizzazione molecolare di

clostridi neurotossigeni tradizionali ed emergenti, e di vari aspetti delle diverse forme di botulismo, sia di natura tossica che infettiva quale il botulismo infantile, intestinale dell'adulto e da ferita. Svolge inoltre indagini ambientali per valutare la presenza e distribuzione delle spore di clostridi neurotossigeni in indicatori ambientali e in alimenti particolari quali il miele. Vengono studiati inoltre metodi alternativi all'utilizzazione di animali da esperimento quali quelli molecolari e quelli che utilizzano microcrostacei anche in relazione ad eventuali problemi legati al bioterrorismo.

### **Reparto Alimentazione**

Il Reparto studia gli effetti dei componenti della dieta sui meccanismi che regolano l'omeostasi cellulare. Identifica e promuove gli stili di vita (dieta e attività fisica) diretti alla prevenzione delle malattie con fattore di rischio nutrizionale e alla promozione della salute. Valuta l'influenza di componenti della dieta nella patogenesi di obesità e malattie con fattore di rischio dietetico-nutrizionale, quali diabete di tipo II, arteriosclerosi, e patologie enteriche non infettive, correlate ad infiammazione e stress ossidativo. 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). Studia la funzione, il meccanismo di azione e il ruolo protettivo dei composti antiossidanti presenti negli alimenti vegetali.

### **Reparto Contaminanti chimici**

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.

### **Reparto Dietetica**

Il Reparto svolge attività di ricerca e controllo sui prodotti destinati a 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 biodisponibilità 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.

### **Reparto Organismi geneticamente modificati e xenobiotici di origine fungina**

Il Reparto svolge attività di ricerca e controllo degli organismi geneticamente modificati e delle micotossine negli alimenti. Relativamente agli Organismi Geneticamente Modificati (OGM) studia la problematica legata alla loro diagnostica nella filiera agro-alimentare, incluso lo sviluppo di metodi innovativi multianalita, effettua la validazione di metodi e organizza *proficiency testing*. Studia le problematiche legate alla tracciabilità degli OGM nella filiera agroalimentare. Sviluppa metodi di campionamento per il prelievo dei campioni per l'analisi. Valuta la riduzione della contaminazione da micotossine nelle colture geneticamente modificate. Effettua la valutazione del rischio da micotossine note e da micotossine emergenti. Studia i sistemi di prevenzione della contaminazione da micotossine e le problematiche legate alla diagnostica delle micotossine tramite sistemi tradizionali e innovativi. Studia inoltre i modelli di analisi e campionamento multianalita e valida i metodi di analisi per le micotossine nei prodotti agro-alimentari. Assolve compiti di formazione delle strutture dell'SSN e svolge attività di consulenza per le autorità sanitarie nazionali e comunitarie. Nell'ambito del Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR), il Reparto è sede dell'Unità operativa per le micotossine e collabora con il Laboratorio Comunitario di Riferimento per la ricerca di residui negli animali vivi e nelle carni (LCR) e con il Laboratorio Comunitario di Riferimento per il rilevamento degli OGM (CCR).

### **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 varie 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 nell'uomo e nei prodotti alimentari e, in collegamento con il sistema di allerta, interviene in caso di segnalazione di contaminazione microbiologica a livello comunitario nonché negli episodi di tossinfezione alimentare. Svolge studi sull'impiego dei microrganismi geneticamente modificati nei processi tecnologici degli alimenti ai fini della loro sicurezza d'uso. Promuove la diffusione di informazioni e partecipa all'attività didattica nell'ambito delle materie di propria competenza.

## CENTRO NAZIONALE TRAPIANTI

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

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

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

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

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

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

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

## Resoconto attività 2006

Il Centro Nazionale Trapianti in riferimento alle proprie funzioni istituzionali ha svolto, oltre alle attività descritte nelle classi di controllo valutazione e consulenza, quelle di:

### – *Formazione*

- Il CNT in collaborazione con la *Fondació Bosch Timpera* Università di Barcellona ha dato avvio ad un master internazionale sul trapianto di organi tessuti e cellule rivolto ai coordinatori della rete trapiantologica avente quali finalità quelle di: i) completare la formazione dei professionisti sanitari in materia di coordinamento dei trapianti per sviluppare le abilità pratiche e le conoscenze necessarie; ii) fornire ai professionisti con esperienza o in corso di formazione una serie di strumenti che favoriscano l'espletamento delle funzioni multidisciplinari relative al trapianto di cellule, tessuti e cellule staminali. Nel corso del 2006 si è conclusa la prima edizione ed è stato dato avvio alla seconda.
- In conformità con l'art. 21 L. 91/99 il CNT ha collaborato alla messa a punto dei programmi nonché allo svolgimento di corsi di formazione nazionali promossi dalla Regione Toscana.
- Attivazione del progetto di formazione online rivolto ai medici di medicina generale in collaborazione con il Ministero della Salute.
- Organizzazione di un corso formativo rivolto al personale impegnato nelle ispezione delle Banche dei Tessuti.
- Collaborazione e realizzazione di un programma di formazione rivolto ai nuovi Paesi membri della UE.
- Collaborazione alla realizzazione dei corsi TPM (*Transplant Procurement Management*).

### – *Comunicazione*

- Il CNT, oltre ad offrire giornalmente una rassegna stampa inviata a tutti i centri regionali e interregionali della rete, ha curato la diffusione della newsletter "Fatti e Cifre".
- Campagna informativa trapianti: il CNT ha coordinato, insieme al Ministero della Salute e alle associazioni di settore del tavolo istituito dal Ministero della Salute, la campagna

- nazionale di informazione sulla donazione degli organi, realizzata attraverso gli organi di informazione (televisione, giornali, riviste), al fine di fornire informazioni rivolte al grande pubblico sull'importanza sociale della donazione di organi e tessuti.
- Numero Verde Trapianti: il CNT ha proseguito la sua attività attraverso il Numero Verde Trapianti, attivo dal 2003, per fornire a tutti i cittadini informazioni sulle problematiche relative al trapianto.
  - Portale Centro Nazionale Trapianti. Il CNT in collaborazione con Il Ministero della Salute, in conformità all'art. 2 L. 91/99 ha collaborato alla redazione e ideazione di un nuovo portale tematico dedicato ai trapianti di organi tessuti e cellule al fine di facilitare e migliorare la comunicazione con i cittadini.
  - Partecipazione a manifestazioni con allestimento di stand dimostrativi (Docet).
  - Collaborazione all'iniziativa di sensibilizzazione alla donazione degli organi per i cittadini del Comune di Roma.
- *Collaborazioni esterne, relazioni istituzionali e relazioni internazionali*
- Collaborazioni esterne: il CNT nel corso del 2006 ha attivato progetti di collaborazione finalizzati a studi epidemiologici e alla elaborazione di modelli organizzativi e operativi rivolti al funzionamento della rete.
  - Collaborazioni istituzionali: il CNT ha partecipato ai lavori preparatori della normativa di recepimento della direttiva europea 23/2004.
  - Relazioni internazionali: il CNT tramite il proprio Direttore Generale promuove le relazioni internazionali partecipando a gruppi di lavoro e commissioni quali: *European Organs Exchange Organization (EOEO)* e *Organizational Aspects of Co-operation in Organ Transplantation (SP-CTO)*.

## Descrizione delle aree

### 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)

### 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)

### **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

## SERVIZIO BIOLOGICO E PER LA GESTIONE DELLA SPERIMENTAZIONE ANIMALE

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

– *Settore Biologico*

L'attività include i controlli di sicurezza, effettuati secondo le norme internazionali UNI CEI EN ISO/IEC 17025, allo scopo di valutare la sterilità, l'assenza dei pirogeni e l'eventuale presenza di endotossine batteriche nelle specialità medicinali e nei presidi medico-chirurgici. Il Settore collabora con l'AIFA e con il Ministero della Salute fornendo pareri e partecipando alle ispezioni delle Officine Farmaceutiche produttrici di Specialità Medicinali e di Principi Farmacologicamente Attivi (API) allo scopo di verificare la conformità della produzione con quanto disposto dalle Norme di Buona Fabbricazione (NBF). A queste ispezioni si sono aggiunte quelle effettuate presso gli Enti responsabili di effettuare produzioni da destinare a *Clinical trials* di fase I e II. Tra i compiti istituzionali del Settore sono inclusi, inoltre, l'allestimento di colture di microrganismi *wild-type* e geneticamente modificati – sia in scala di laboratorio sia in scala pilota (in fermentatori da 50l-300l) – allo scopo di studiare, controllare e valutare i parametri connessi con la produzione di metaboliti di interesse sanitario. In questo ambito si inseriscono le attività di collaborazione scientifica con gli Enti Universitari che prevedono la partecipazione del Settore Biologico a progetti finalizzati allo studio di funzione e attività delle proteine prodotte da microrganismi, coltivati tramite processi fermentativi in *batch*, e coinvolte nei meccanismi biologici di regolazione. Altre attività di consulenza e supporto tecnico fornite al Ministero della Salute, al Ministero dell'Ambiente e ai Dipartimenti e Servizi dell'ISS includono la partecipazione a commissioni interministeriali per il recepimento e l'attuazione di norme comunitarie (DL.vo n. 206/01 concernente l'impiego confinato di MOGM e DL.vo n. 224/03 relativo all'emissione deliberata nell'ambiente di OGM) e l'attività di formazione prevista dall'art. 22 del DL.vo 626/94 per gli aspetti relativi al titolo VIII: rischio biologico.

– *Settore per la Gestione della Sperimentazione Animale*

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

## Resoconto attività 2006

I due settori hanno svolto nel 2006 le seguenti attività:

– *Settore Biologico*

- Attività di controllo. Effettuati 218 saggi di sicurezza su specialità medicinali e presidi medico chirurgici.
- Attività ispettiva: Officine di produzione Principi Farmacologicamente Attivi (API); Officine di produzione di Farmaci, Officine di produzione prodotti destinati a *Clinical Trials* di fase I e II, effettuate 25 ispezioni; una unità di personale è temporaneamente distaccata presso l'EDQM a Strasburgo per l'effettuazioni di ispezioni ad Officine produttrici di API situate in India e Cina.
- Sistema di Assicurazione della Qualità: Piena operatività del Settore per esecuzione dei saggi secondo le norme internazionali UNI CEI EN ISO/IEC17025; il sistema è stato ispezionato con esito favorevole dal WHO per gli aspetti relativi ai controlli di fase II su vaccini batterici.
- Laboratorio di classe B: è stata completata la qualifica dell'area dedicata ai saggi di sterilità e realizzata dall'ISS in base agli accordi di Mutuo Riconoscimento Canada-Europa;
- Attività di formazione: svolte le attività di formazione del personale ISS e ISN, in collaborazione con il SPSSL dell'ISS sugli aspetti relativi al titolo VIII "rischio biologico", legge 626/94;
- L'attività dell'impianto di fermentazione è proseguita con la produzione in scala pilota di MOGM di classe 1.
- Linee di ricerca:  
Attivati i nuovi progetti:
  - 1) "Isolamento e caratterizzazione della SOD da *V.Cholerae* e suo ruolo nella difesa dell'ospite"
  - 2) "Studio funzionale dei geni per la SOD periplasmatica del ceppo enteroemorragico *E.coli* 0157:H7 e loro ruolo nel meccanismo di difesa dell'ospite".

– *Settore Sperimentazione animale*

Nel corso dell'anno 2006, il Settore Sperimentazione Animale (SSA) ha continuato a svolgere tutte le attività connesse con l'impiego degli animali da laboratorio: gestione e controllo delle strutture di stabulazione; fornitura, quarantena, stabulazione e allevamento degli animali utilizzati dai diversi Dipartimenti, controllo sanitario mediante l'istituzione di un sistema di monitoraggio "programma sanitario" e controllo microbiologico semestrale dell'aria nei locali di stabulazione. Sempre nell'ambito dell'attività istituzionale, relativamente alla formazione del personale, il SSA ha effettuato tre corsi teorico-pratici, due per il personale laureato e uno per il personale tecnico che utilizza animali da laboratorio.

Inoltre nell'ambito dell'attività valutativa dei progetti che richiedono autorizzazione in deroga agli art. 8 e 9 del DL.vo 116/92, ha emesso 140 pareri e ha intrapreso un'attività di ottimizzazione e armonizzazione con i Dipartimenti coinvolti che ha lo scopo di produrre delle Linee Guida per la formulazione dei pareri.

Nell'ambito dell'attività di ricerca, il SSA ha svolto attività di collaborazione e supporto ai Dipartimenti e ad alcune strutture sanitarie e/o di ricerca (es. Università La Sapienza) e

attività autonoma nell'ambito dei diversi progetti di ricerca autorizzati, tra i quali: i) Transcrittasi inversa (RT) endogena nello sviluppo murino embrionale precoce e nei gameti; ii) RT endogena nella crescita tumorale.

## Descrizione dei settori

### Settore Biologico

Le attività del Settore Biologico includono i controlli di sicurezza, effettuati secondo le norme Internazionali UNI CEI EN ISO/IEC 17025, allo scopo di valutare la sterilità, l'assenza dei pirogeni e l'eventuale presenza di endotossine batteriche nelle specialità medicinali e nei presidi medico-chirurgici. In questo settore di competenza confluiscono anche le attività di valutazione della documentazione, di emissione pareri e di consulenza fornite ai Dipartimenti dell'Istituto, all'AIFA e al Ministero della Salute. Parallelamente, nell'ambito delle attività di farmacovigilanza svolte dall'Istituto, il Settore partecipa alle ispezioni delle Officine Farmaceutiche produttrici di specialità medicinali (destinate anche a sperimentazione clinica di fase I e II) e di principi farmacologicamente attivi, allo scopo di verificare la conformità della produzione con quanto disposto dalle Norme di Buona Fabbricazione (NBF). Nei compiti istituzionali del Settore sono inclusi, inoltre, l'allestimento di colture di microrganismi *wild-type* e geneticamente modificati – sia in scala di laboratorio che in scala pilota – allo scopo di studiare, controllare e valutare i parametri connessi con la produzione di metaboliti di interesse sanitario. Nel campo della microbiologia applicata confluisce, pertanto, il supporto tecnico-scientifico fornito alle linee di ricerca dei Dipartimenti dell'Istituto e le collaborazioni con le Università nazionali. Tra i programmi svolti in collaborazione con enti nazionali rientrano le linee di ricerca indirizzate allo studio del gene per la superossido dismutasi periplasmatica di *V.cholerae* e di *E.coli*. Altre attività di consulenza e supporto tecnico fornite al Ministero della Salute, al Ministero dell'Ambiente e ai Dipartimenti e Servizi dell'ISS includono la partecipazione a commissioni interministeriali per il recepimento e l'attuazione di norme comunitarie (DL.vo n. 206/01 concernente l'impiego confinato di MOGM e DL.vo n. 224/03 relativo all'emissione deliberata nell'ambiente di OGM) e l'attività di formazione prevista dall'art. 22 del DL.vo 626/94 per gli aspetti relativi al titolo VIII: rischio biologico.

### Settore 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 e 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 e ha il compito di coordinare le attività finalizzate allo sviluppo di metodiche alternative. Contribuisce notevolmente alla diffusione della cultura del *welfare* nella comunità scientifica e nel Paese.



## SERVIZIO INFORMATICO, DOCUMENTAZIONE, BIBLIOTECA ED ATTIVITÀ EDITORIALI

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

Il Servizio svolge molteplici attività di supporto alle strutture di ricerca. Tali attività, nell'ambito delle specifiche competenze, possono essere sintetizzate in progettazione di sistemi informativi di rilevanza sanitaria e ambientale in collaborazione con i Dipartimenti, i Centri Nazionali e i Servizi tecnico-scientifici dell'Istituto; tale attività si estende anche a collaborazioni di carattere nazionale e internazionale. Inoltre gestisce la posta elettronica e l'infrastruttura, i server e le reti e ne predispone i collegamenti 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.

Provvede al recupero dell'informazione tecnico-scientifica tramite consultazione in tempo reale di basi di dati bibliografiche, banche dati fattuali e altre risorse elettroniche, su richiesta dell'utenza interna ed esterna. 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 MEDLARS (*Medical Literature Analysis and Retrieval System*), sistema di basi e banche dati a carattere biomedico prodotte e/o gestite dalla NLM. Offre un servizio di fornitura di documenti non reperibili in Italia, tramite accordi con fornitori esteri.

Provvede all'acquisizione, gestione e catalogazione di monografie e periodici di ambito biomedico-sanitario in formato cartaceo ed elettronico; raccoglie e diffonde tutta la documentazione ricevuta dalla *World Health Organization* 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*, serie di rapporti tecnici); cura l'immagine istituzionale; realizza materiale grafico, fotografico e multimediale a supporto delle attività tecnico-scientifiche dell'ISS.

### Resoconto attività 2006

#### – Settore Informatico

Il Settore Informatico nel corso dell'anno 2006 ha continuato l'attività di collaborazione con i Dipartimenti, i Centri Nazionali e i Servizi dell'Istituto finalizzata alla progettazione e realizzazione di sistemi informativi di rilevanza sanitaria e ambientale.

Le attività più rilevanti, distinte tra Infrastruttura e Software sono state:

- Infrastruttura
  - Rinnovo del sistema antivirus optando per il prodotto Symantec Antivirus. È aumentato il numero di utenti in quanto è stata estesa la protezione anche alla piattaforma Apple-Mac.
  - Rinnovo della infrastruttura di rete passiva e attiva (gli armadi di rete e componenti sono stati parzialmente sostituiti, innovandoli tecnologicamente).

- Migrazione quasi completata su piattaforma Exchange.
- Attivazione di un sistema per il collegamento in VPN per applicazioni di interesse nazionale e internazionale.
- Clusterizzazioni di database.
- Software
  - *Open Source*

Sviluppo della piattaforma *Open Source Dspace* per pubblicare online la letteratura scientifica prodotta dal personale dell'ISS e di altre comunità e presentazione nel relativo convegno internazionale organizzato in ISS il 30/11 e 01/12/2006. Tale attività ha prodotto anche un sito tematico accessibile dalla homepage del sito istituzionale.

Valutazione dei requisiti funzionali e non del CMS DotNetNuke 4.0 ai fini di un utilizzo aziendale.
  - Migrazione su piattaforma DotNet delle applicazioni già esistenti e studio e utilizzo di Microsoft .NET Framework 2.0 per la realizzazione di applicazioni web. (Esempio: Water Lanka - applicativo Internet per il monitoraggio delle acque in Sri Lanka).
  - Studio e utilizzo della tecnologia Microsoft .NET per la realizzazione di applicazioni OO di livello Enterprise in architettura 3-Tiers.(Es: Encefalopatie - applicativo Intranet per la gestione dei rapporti di prova relativi alle analisi genetiche e molecolari fatte dall'ISS (attività ancora in corso).
  - Studio e utilizzo della tecnologia Microsoft .NET per la realizzazione di Web Services.
  - Installazione e personalizzazione di un prodotto per la formazione online del personale dell'ISS (corsi di lingua inglese).
  - Sviluppo di software per il pagamento online, mediante carta di credito, di alcuni servizi offerti dall'ISS (iscrizione a convegni, ecc.).

Alcune applicazioni sviluppate presso il settore informatico sono state presentate e illustrate nel corso di convegni nazionale e internazionali.

— *Settore Documentazione*

Il Settore Documentazione nel corso del 2006 ha svolto il compito istituzionale di recupero dell'informazione tecnico-scientifica online, su richiesta dell'utenza interna ed esterna (n. 1882 ricerche effettuate) – in ciò avvalendosi delle principali fonti di informazione e dei maggiori distributori di basi di dati bibliografici e banche dati fattuali – e ha offerto il servizio di fornitura di documenti non reperibili in Italia, tramite il sistema DOCLINE (DOCUMENT on LINE) della NLM e altri fornitori (n. 1958 articoli ordinati per l'utenza interna e n. 488 per l'utenza esterna).

In qualità di Centro di riferimento nazionale per il MEDLARS (*Medical Literature Analysis and Retrieval System*), sistema di basi dati a carattere biomedico della NLM (*National Library of Medicine*) di Bethesda, USA, ha fornito assistenza, consulenza e organizzato corsi di aggiornamento e perfezionamento per un efficace recupero del patrimonio informativo della NLM stessa, così come collabora alla realizzazione della *World Library of Toxicology*.

Per quanto sopra ha, altresì, realizzato la traduzione italiana dei MeSH (*Medical Subject Headings*), curandone il costante aggiornamento e rendendola disponibile gratuitamente nel sito tematico dell'ISS: <http://www.iss.it/site/Mesh/> e, a pagamento, per coloro che intendono avvalersene.

A tale riguardo ha organizzato il Convegno a carattere nazionale su: Il MeSH parla italiano nella ricerca, nell'editoria e nella promozione della salute.

Ha curato l'aggiornamento e gestione di alcuni sistemi informativi e basi dati a carattere tecnico-scientifico, tra cui il Sistema informativo per la bioetica in linea: <http://www.iss.it/sibi/> (progetto triennale finanziato con fondi intramurali) e Piramide, ossia Periodici in rete dell'area medica: <http://www.iss.it/site/pubm/>.

Il Settore è stato invitato a partecipare alla realizzazione: di una Rete di eccellenza dell'italiano istituzionale (REI) promossa dalla Commissione Europea DG Traduzione, con particolare riguardo al campo sanità; di una infrastruttura documentaria nel campo della bioetica, nell'ambito di un progetto europeo. Infine, il Settore ha una convenzione in atto con il Centro Studi e Ricerche dell'ASL RM E di Roma per la valorizzazione delle proprie attività.

#### — *Biblioteca*

Nel corso dell'anno 2006 la Biblioteca ha svolto le consuete attività ordinarie consistenti in:

- acquisizione e gestione di oltre 2000 periodici in formato cartaceo e di oltre 5000 in formato elettronico;
- acquisizione e gestione di oltre 1100 volumi a stampa;
- gestione dei contratti consortili per l'accesso a banche dati bibliografiche e testuali;
- gestione dei prestiti per il personale interno dell'Istituto (820 prestiti effettuati);
- fornitura dei documenti per richieste provenienti dall'esterno (2018, di cui 905 a pagamento);
- fornitura dei documenti per richieste interne dei ricercatori dell'Istituto (493);
- catalogazione descrittiva e semantica dei documenti pervenuti;
- gestione del sito web della biblioteca e del Centro Regionale di Documentazione OMS;
- gestione delle sale di lettura, dei magazzini librari e del servizio di reference.

Oltre a tali attività all'inizio del 2006 è stato effettuato il trasloco nei nuovi magazzini di Via Giano della Bella di 2500 metri lineari di volumi e il riordino e lo slittamento di oltre 3000 metri lineari nei vecchi magazzini con un impegno straordinario di tutto il personale.

È proseguito, con un forte incremento delle attività lavorative sia da parte del personale dirigente che di quello operativo, l'impegno all'interno di BIBLIOSAN, il sistema per la condivisione delle risorse approntato dal Ministero della Salute, che vede la Biblioteca impegnata in qualità di principale referente dell'intero sistema.

Sul piano dell'attività formativa sono stati svolti due corsi di formazione della durata di due giorni per il personale bibliotecario degli enti coinvolti in BIBLIOSAN (Fonti e strumenti di ricerca per il recupero dell'informazione biomedica in formato elettronico).

La biblioteca ha inoltre organizzato un Workshop BIBLIOSAN (4 dicembre 2006 - Aula Pocchiari) per l'illustrazione dei prodotti elettronici acquistati attraverso il sistema.

Numerose sono state anche le partecipazioni in qualità di relatori a Congressi sia a livello nazionale che internazionale.

#### — *Settore Attività Editoriali*

Nel corso dell'anno 2006 il Settore Attività editoriali (SAE) ha espletato l'attività di:

- Redazione e diffusione delle pubblicazioni editte dall'ISS sia su supporto cartaceo che online (*Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, *Rapporti ISTISAN* e altri rapporti); nel 2006 la stampa degli *Annali* è stata

affidata ad un editore commerciale che ha contribuito al miglioramento del prodotto in termini di immagine, tempi di produzione e promozione. In collaborazione con il Settore Informatico, il SAE ha predisposto il nuovo modulo online per l'autorizzazione di tutte le pubblicazioni del personale ISS.

- Gestione della base dati bibliografica delle pubblicazioni prodotte dai ricercatori ISS, con collegamenti al full text; in tale ambito è stato organizzato un Convegno internazionale (*"Institutional Archives for Reasearch: experiences and projects in Open Access."* Roma, 30 Novembre – 1 Dicembre 2006) durante il quale è stata presentata la nuova piattaforma *Open source DSpace* ISS che rende visibile online la letteratura scientifica prodotta dall'ISS.
- Realizzazione di materiale grafico, fotografico e multimediale prodotto a supporto delle attività tecnico-scientifiche dell'ISS.
- Cura dell'immagine istituzionale tramite partecipazione a eventi pubblici (es. Forum PA, Sanit, ecc.) e predisposizione di pagine pubblicitarie, inclusi profili di attività in guide e basi dati nazionali e internazionali.
- Sviluppo di programmi di collaborazione con le scuole su temi significativi rispetto sia all'impegno dell'ISS sia all'interesse dei giovani. Tale attività, svolta con il contributo previsto dalla Legge 6/2000 per la diffusione della cultura scientifica, è stata trasferita al SAE in occasione del trasferimento del responsabile dell'attività stessa dall'Ufficio Relazioni Esterne al SAE.
- Studio e catalogazione delle apparecchiature scientifiche di interesse storico impiegate nel Reparto di Microanalisi elementare organica del Laboratorio di Chimica.
- Realizzazione, sviluppo e coordinamento del sito web dell'Istituto. Nel corso del 2006 sono stati elaborati analisi e modelli del coordinato Versione 3.3 del sito dell'ISS, inoltre sono stati sviluppati 39 nuovi progetti comunicativi portando a 101 il numero totale di progetti. Nel novembre del 2006, in considerazione delle caratteristiche del lavoro svolto, il personale afferente al gruppo web è stato trasferito al Settore Informatico che ne ha assorbito le competenze.

## Descrizione dei settori

### Settore I - Informatica

Il Settore Informatico 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.

## Settore II - Documentazione

Il Settore Documentazione – Centro di riferimento nazionale per il MEDLARS (*Medical Literature Analysis and Retrieval System*), della NLM (*National Library of Medicine*) di Bethesda, USA):

- offre servizi di recupero dell'informazione tecnico-scientifica online e di fornitura di documenti non reperibili in Italia – tramite il sistema DOCLINE della NLM – all'utenza interna ed esterna, quest'ultima a pagamento;
- fornisce assistenza, consulenza e organizza corsi di formazione per l'uso del patrimonio informativo della NLM stessa, di cui ha realizzato la traduzione italiana dei MeSH (*Medical Subject Headings*), curandone l'aggiornamento <http://www.iss.it/site/Mesh/>;
- realizza e gestisce sistemi informativi e basi dati a carattere tecnico-scientifico, tra cui il Sistema informativo per la bioetica in linea: <http://www.iss.it/sibi/> e Piramide, Periodici in rete dell'area medica: <http://www.iss.it/site/pubm/>.

## Settore III - Biblioteca

La Biblioteca opera a supporto dell'attività svolta dall'Istituto ed è specializzata nella documentazione scientifica di ambito biomedico-sanitario. Raccoglie e diffonde inoltre tutta la documentazione ricevuta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, in qualità di WHO *Documentation Centre* per l'Italia. Acquisisce, gestisce e cataloga ogni anno oltre 2200 periodici in formato cartaceo e oltre 4000 in formato elettronico e circa 2000 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.

## 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*, serie di rapporti tecnici);
- gestione della base dati bibliografica relativa alle pubblicazioni prodotte dai ricercatori dell'Istituto;
- realizzazione di materiale grafico, fotografico e multimediale a supporto delle attività tecnico-scientifiche dell'ISS;
- cura dell'immagine istituzionale tramite partecipazione a eventi pubblici e predisposizione di pagine pubblicitarie, inclusi profili di attività in guide e basi dati nazionali e internazionali;
- predisposizione di relazioni sull'attività istituzionale.

## 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 2006 è stata pubblicata nella serie dei Rapporti Istisan (06/51) la "Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità sui risultati dell'attività svolta nel 2005", ed è stata resa operativa l'architettura per la realizzazione di un applicativo web da mettere a disposizione di tutte le strutture tecnico-scientifiche dell'Istituto. Tale applicativo ha reso 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 Settore Attività Editoriali (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), dello SCI (Sistema Contabile Integrato, 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.

Nel 2005 si è ampliato tale programma online al fine dell'inserimento dei dati relativi alla programmazione delle attività scientifiche dell'ISS per il triennio 2006-2008. 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 Servizio informatico, documentazione, biblioteca e attività editoriali. Come per la rendicontazione annuale, così anche per il Piano triennale si è dato il via a un'azione sinergica fra le strutture scientifiche dell'Istituto, la Presidenza e il Settore informatico, che hanno dato assistenza organizzativa e tecnica per l'input dei dati a tutte le strutture coinvolte. Nel 2006 sono stati quindi editi, a cura della Presidenza e con la collaborazione del Servizio Informatico, i tre volumi che compongono il "Piano triennale

2006-2008”: il primo volume contiene un quadro di riferimento sul contesto organizzativo e normativo dell’ISS, illustra la programmazione delle sue attività di ricerca, controllo, consulenza e formazione suddivise per Dipartimenti, Centri e Servizi nonché la descrizione dei progetti cosiddetti “speciali” e fornisce un quadro sintetico di tali attività nel triennio precedente (2003-2005). Il secondo volume presenta le linee di ricerca e le attività di controllo previste per il triennio 2006-2008 suddivise per Dipartimenti, Centri e Servizi. Il terzo volume riporta in elenco alfabetico le pubblicazioni dei ricercatori dell’ISS prodotte nel triennio 2003-2005.

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 inoltro 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.

Nel 2006 sono state curate le procedure per le seguenti attività di ricerca:

- ricerca finalizzata (1% del FSN);
- accordi di collaborazione con il Ministero della Salute;
- collaborazione tra l’Istituto e i *National Institutes of Health* americani;
- progetti sulle Malattie Rare nell’ambito della collaborazione Italia/USA;
- progetti sull’Oncologia nell’ambito della collaborazione Italia/USA;
- collaborazione tra ISS e Ministero della Salute per il bando dei progetti sulle malattie neurodegenerative;
- collaborazione tra ISS e Ministero della Salute per il bando dei progetti sulla medicina riabilitativa;
- collaborazione tra ISS e Ministero della Salute per il bando dei progetti sulle malattie cardiovascolari;
- presentazione dei progetti di ricerca indipendente sui farmaci finanziati dall’AIFA.

La Segreteria coadiuva i ricercatori nelle procedure di presentazione di progetti per l’Unione Europea, i *National Institutes of Health* 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'ideale 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; tale attività nel corso del 2006 si è svolta in maniera molto più articolata in ragione degli intensi rapporti tra ISS e NIH e George Mason University;
- organizzare alcuni eventi di grande impatto politico o sociale come il convegno dal titolo "*ISS/NIH Collaboration Programme. 2006 Meeting*", che si è tenuto in Istituto dal 4 al 6 luglio e durante il quale sono stati comunicati i risultati conseguiti nell'ambito della collaborazione Italia/USA e più in particolare tra l'ISS e i *National Institutes of Health*. Tale convegno ha visto la partecipazione anche dei partner americani e ha riscosso grande successo, per questo motivo sono state raccolte le sintesi degli interventi dei relatori che saranno pubblicate nella serie istituzionale dei Rapporti Istituzionali a cura della Presidenza dell'ISS.

## Ufficio per le Relazioni Esterne

L'attività dell'Ufficio, la cui denominazione (ex Segreteria per le Attività Culturali, SAC) e la cui collocazione formale (in staff al Presidente) sono state cambiate, secondo la nuova organizzazione dell'ente, si è sviluppata per l'anno 2006 sulle seguenti aree: formazione istituzionale, attività convegnistica e relazioni internazionali. In particolare l'Ufficio progetta e organizza attività di formazione e aggiornamento per il personale dell'SSN e di altri enti e organi di tutela e promozione della salute. Le attività formative rispondono prioritariamente agli obiettivi nazionali del progetto ECM (Educazione Continua in Medicina) promosso dal Ministero della Salute. I corsi sono organizzati anche in collaborazione con strutture dell'SSN, Regioni, Università e istituzioni a carattere scientifico. Vengono, inoltre, promossi scambi scientifici a livello nazionale e internazionale, spesso in collaborazione con le Agenzie delle Nazioni Unite, organizzando convegni, conferenze, accordi bilaterali di cooperazione e ospitando delegazioni scientifiche o singoli ricercatori. Su tutti i settori di intervento sono svolte ricerche ed elaborate pubblicazioni tecnico-scientifiche.

L'attività dell'anno 2006, suddivisa per aree di competenza, è riassunta come segue:

### – *Formazione*

Nell'anno 2006 è stata mantenuta la certificazione ISO secondo la norma UNI EN ISO 9001:2000 (certificazione del sistema di gestione di qualità inizialmente conseguita nell'anno 2004) per le attività formative istituzionali (organizzate sui fondi di bilancio disponibili sull'art. 140) residenziali e a distanza. La documentazione di sistema (che comprende il Manuale, le procedure e la modulistica), e le linee guida organizzative sono state aggiornate alle modifiche organizzative predisposte per l'anno 2006. La



documentazione è continuamente accessibile a tutto il personale dell'Istituto tramite apposita cartella condivisa nel sito intranet dell'ISS. Nel dicembre 2006 si è ottenuta l'estensione del campo di applicazione della certificazione anche ai corsi organizzati su fondi di progetto o convenzione (i cosiddetti corsi dipartimentali). Nelle procedure di programmazione per l'anno 2007, già intraprese a fine 2006, sono state ricondotte alle procedure e alla modulistica certificate tutte le attività di ricognizione, controllo e validazione delle proposte di corsi e convegni per l'anno 2007. Lo scopo è di gestire secondo la norma ISO 9001:2000 tutti i corsi (istituzionali e dipartimentali) e tutti i convegni (istituzionali e dipartimentali) proposti dall'ISS per l'anno 2007.

È stata perfezionata e aggiornata la piattaforma (*open source* già predisposta nell'anno 2005) per la formazione a distanza (FAD) e ultimata l'applicazione per la gestione di partecipanti e docenti (corsi residenziali e a distanza), integrata con la strumentazione e il parco hardware necessari per l'erogazione di corsi in modalità sincrona (videoteleconferenza e videotelefonata).

Sono state elaborate e discusse con partner diversi (Regioni, Università) alcune modalità e strategie per poter erogare corsi FAD accreditati, nelle more del processo di sviluppo del progetto ECM a livello nazionale. In particolare, per quanto concerne l'offerta FAD in collaborazione con l'Università (Università Jean Monnet di Bari, Università di Macerata), si è proceduto a riorganizzare i moduli didattici esistenti in percorsi formativi omologabili a corsi di perfezionamento universitari e dotati dei relativi Crediti Formativi Universitari (CFU). Nell'ambito degli strumenti per la FAD e del materiale didattico da affiancare alle lezioni, è proseguita la produzione di una serie di file multimediali realizzati filmando le lezioni dei docenti alle quali, in fase di post-produzione, sono state affiancate le diapositive del docente imprimendo così un notevole dinamismo alla fruizione dei corsi a distanza in modalità asincrona.

Il piano formativo e convegnistico 2006 ha visto l'introduzione e sperimentazione delle procedure di pagamento online e di fatturazione relative alle tariffe di iscrizione e, a fine 2006, la revisione del livello tariffario con aggiornamento del relativo Decreto. Il processo di revisione delle tariffe dei servizi di formazione e divulgazione scientifica (corsi e convegni) si è avvalso di attività di ricognizione sull'utenza (sono state consultate varie Aziende Sanitarie del Centro, Sud e Nord Italia), di confronto con i livelli di tariffazione applicati da altri enti pubblici e di concertazione tra tutte le strutture dell'Istituto.

L'Ufficio Rapporti Esterni (URE) ha contribuito al processo di revisione e aggiornamento del sito ISS in relazione alla diffusione degli eventi formativi e convegnistici anche veicolando le istanze di modifica provenienti dalle strutture che abitualmente organizzano corsi e convegni. Le modifiche concordate nel 2006 saranno concretamente attuate a inizio 2007. Analoghi tempi sono previsti per l'istituzione e perfezionamento del sistema di iscrizione a tutte le manifestazioni formative e convegnistiche ISS gestito dal Servizio Informatico dell'Istituto. Si è comunque predisposta, in attesa dell'attivazione del sistema di iscrizioni online e nel caso di temporanee future interruzioni del servizio, una procedura di iscrizione con moduli cartacei da trasmettere via fax alle segreterie scientifiche competenti.

Per tutte le attività di sviluppo, aggiornamento e coordinamento della funzione formativa e di divulgazione scientifica, l'URE ha regolarmente convocato apposite riunioni con i rappresentanti di tutte le strutture ISS che organizzano corsi e convegni (referenti di formazione esterna) e degli uffici tecnici e amministrativi che partecipano a vario titolo alla esplicazione della funzione formativa ISS.

Sono state mantenute, con soddisfazione di entrambe le parti, diverse collaborazioni tecnico-scientifiche con varie amministrazioni decentrate, regionali, aziendali e universitarie (Regione Lombardia, Regione Veneto, Regione Friuli-Venezia Giulia, Regione Marche; aziende sanitarie locali e ospedaliere di varia collocazione geografica; università pubbliche – La Sapienza, Tor Vergata – e private – LUISS, C. Cattaneo di Castellanza, Università Pontificia Salesiana).

È stata attivata la prima edizione del corso “Master Universitario di Primo livello per Funzioni di Coordinamento delle Professioni Sanitarie” organizzato in collaborazione con l’Università C. Cattaneo di Castellanza. Parte delle attività formative residenziali del corso è stata svolta presso le aule dell’ISS.

Si è tenuta la seconda sessione di discussione delle tesi per i partecipanti della prima edizione del “Corso biennale di specializzazione per formatori in ambito socio-sanitario” organizzato dall’Università Pontificia Salesiana in collaborazione con l’ISS e l’Azienda Ospedaliera di Pordenone. In base alle risultanze del processo di valutazione del primo biennio si è proceduto, nell’anno 2006, a una revisione del curriculum del corso. La prossima edizione è prevista per l’autunno 2007.

La nuova sede in Via Giano della Bella è stata ulteriormente arricchita nella dotazione di equipaggiamenti e razionalizzazione dell’utilizzo degli spazi aule. Appositi spazi ufficio a disposizione dell’URE hanno fornito anche la possibilità di attivare sei nuove postazioni di lavoro. Sono stati anche ottimizzati alcuni spazi per l’archiviazione della documentazione corsi in ossequio alle procedure di certificazione.

– *Attività convegnistica*

Sono state assicurate la progettazione e la realizzazione dirette di circa 40 convegni, conferenze e seminari sulle tematiche della prevenzione degli incidenti stradali, della lotta alla povertà e alle malattie correlate alla povertà, della *leadership* in sanità e altre manifestazioni per la promozione della salute nelle scuole superiori per un totale di sette eventi.

Sono stati garantiti il supporto e l’assistenza ad altri centri di responsabilità interni, con assicurazione delle procedure organizzative e logistiche, della revisione, stampa e divulgazione dei programmi, della gestione di relatori e partecipanti.

Le procedure di istruzione del piano convegnistico 2007 (progettazione di massima) sono state condotte, nell’anno 2006, in ossequio alle procedure a norma ISO 9001:2000. Tale strategia è stata necessaria per poter conseguire, nell’anno 2007, l’estensione del campo di applicazione della certificazione del sistema di gestione di qualità anche alle attività convegnistiche.

– *Attività internazionali*

a) *Progetti di cooperazione con Paesi in transizione e Paesi in via di sviluppo*

È stato sospeso a causa delle tensioni all’interno dei territori dell’autonomia palestinese un programma di supporto e assistenza tecnica al settore sanitario in Palestina (West Bank e Gaza). Il programma era realizzato in collaborazione con IRIS *Conseil Santé* (Francia) e *Health Development Information and Policy* (Palestina), i due partner che, insieme all’ISS, hanno presentato il progetto esecutivo approvato e finanziato dalla Commissione Europea. Il progetto si proponeva di contribuire al miglioramento delle politiche di sviluppo e dei processi di pianificazione del Ministero della Sanità palestinese con l’obiettivo di implementare misure di primo, secondo e terzo livello di assistenza e di prevenzione.

La strategia del progetto consisteva nella promozione delle capacità e competenze locali, nel coinvolgimento a livello manageriale di esperti del settore sanitario e nello

sviluppo di livelli ottimali di riferimento e gestione di pazienti affetti da patologie prevalenti nei territori palestinesi.

Sono continuate le attività relative ai progetti di supporto alla funzione direzionale strategica del Dipartimento Sanitario Nazionale Sudafricano della formazione dei dirigenti all'utilizzo dei sistemi informativi per il management in sanità e per la lotta alle epidemie in KwaZulu-Natal.

È inoltre continuato il progetto di lotta all'HIV/AIDS nella regione dei Grandi Laghi. Le attività includono: l'equipaggiamento del nuovo laboratorio dell'Università di Mbarara, la programmazione di studi congiunti con ricercatori ISS e dell'Università di Mbarara sulla prevalenza e incidenza dell'infezione HIV e sulla terapia anti-retrovirale.

È ugualmente in corso d'opera il progetto di ricerca/intervento sull'HIV/AIDS in Swaziland che continua con attività di supporto ai laboratori.

È stata sviluppata e approvata dal Comitato Direzionale DGCS MAE e controparti sudafricane una complessa proposta di progetto per il sostegno al Ministero della Sanità del Sud Africa, finalizzata alla realizzazione del programma nazionale di risposta globale all'HIV/AIDS in questi territori. Il progetto prevede: la realizzazione della sperimentazione clinica di fase 2 e 3 con il vaccino Tat sviluppato dall'ISS nelle aree geografiche identificate; il potenziamento di tutte le strutture di laboratorio necessarie alla gestione diagnostica e terapeutica e alla sperimentazione clinica del vaccino; lo sviluppo delle capacità del personale coinvolto nelle fasi di preparazione e conduzione di *trial* clinici e sperimentazione dei vaccini (dalla gestione del laboratorio alla clinica); lo sviluppo e/o il potenziamento di una rete di siti clinici sufficienti per garantire l'erogazione di assistenza sanitaria qualificata a favore dei residenti, dei lavoratori stagionali, degli immigrati e delle loro famiglie; lo sviluppo delle risorse umane impegnate nella gestione delle problematiche tecniche, scientifiche, tecnologiche e operative (in ambito medico, laboratoristico e socio-economico) legate all'epidemia di HIV/AIDS.

Sono continuate le attività relative al progetto di assistenza tecnica all'ospedale di Bengasi in Libia.

Le attività relative al progetto triennale di ricerca e intervento sull'HIV/AIDS in Malawi in collaborazione con l'ONG Movimondo sono attualmente in fase istruttoria, in attesa dell'attivazione, da parte della controparte, delle operazioni sul campo.

A seguito dell'"emergenza tsunami" in Sri Lanka, nel 2005, sono stati affidati all'ISS e totalmente implementati due progetti finanziati rispettivamente dal Dipartimento della Protezione Civile e dal MAE. Il primo progetto era finalizzato all'identificazione e caratterizzazione del rischio a livello sia individuale che ambientale; a tal fine è stata disegnata un'indagine campionaria che descrive lo stato socio-economico e sanitario in distretti selezionati del Paese, di pertinenza del Dipartimento della Protezione Civile Italiana. Il progetto prevedeva una componente di potenziamento delle funzioni di laboratorio di sanità pubblica, con supporto alle strutture laboratoristiche responsabili delle analisi da effettuare sui campioni di cibo e acqua.

Il secondo progetto finanziato dal MAE, consisteva in attività di *capacity building* per la gestione di disastri ed emergenze complesse e prevedeva il potenziamento delle capacità formative nazionali per la gestione di disastri ed emergenze complesse tramite il supporto allo sviluppo curriculare e al disegno di un corso in gestione delle emergenze presso la struttura nazionale di riferimento per la formazione del personale sanitario (*National Institute of Health Sciences*).

In Sud Sudan è in corso un programma di sviluppo di risorse umane, finanziato dall'OMS, con la finalità di potenziare la formazione del personale sanitario del Paese attraverso il supporto al Dipartimento delle Risorse Umane e/o lo sviluppo di un corso di formazione per i quadri sanitari di livello intermedio e apicale. Nel 2006 si sono svolte le attività formative e valutative.

b) *Cooperazione tecnico-scientifica con Paesi industrializzati e in transizione*

È stato aperto e inaugurato a Tianjin in Cina un laboratorio congiunto per lo studio e la modernizzazione della medicina tradizionale cinese. Validerà con metodi occidentali le terapie tradizionali. Una sede del laboratorio sarà inaugurata a breve anche all'interno dell'ISS. Il *Joint Sino Italian Laboratory for Traditional Chinese Medicine* (JoSIL-TCM) è frutto di un accordo tra l'ISS e l'Amministrazione Statale per la Medicina Tradizionale cinese. La realizzazione del progetto è stata finanziata dal Ministero della Salute italiano con il contributo del Ministero della Ricerca Scientifica e Tecnologica cinese (MOST).

Sono proseguite le attività relative al progetto biennale di particolare rilevanza scientifica sulla valutazione dell'impatto delle nuove tecnologie formative sui profili di competenza del personale medico in collaborazione con l'università McGill di Montreal (Canada).

Con il finanziamento dell'Istituto Fogarty / NIH USA per progetti di particolare rilevanza e competitività in ambito scientifico, è stato portato avanti il programma triennale (la scadenza è prevista nell'anno 2008) in collaborazione con l'Università di Harvard finalizzato all'istituzione di un laboratorio congiunto per lo studio e la formazione professionale di operatori qualificati sulle emergenze complesse nei Paesi in conflitto e vittime di disastri e calamità naturali.

Si è garantita la partecipazione dell'ente alle attività del MAE per la valutazione del finanziamento dei capitali di rischio della cooperazione scientifica e tecnologica tra Italia e Israele.

Si è partecipato a gare della Commissione Europea in Russia e Ucraina dove i consorzi di cui fa parte l'Istituto hanno superato la fase di preselezione. Per quanto concerne invece la selezione, i risultati saranno noti solo nel 2007.

– *Attività di ricerca corrente e progetti speciali*

Convenzione con il Ministero della Salute – Realizzazione di un portale web per la formazione a distanza riguardante le emergenze sanitarie – Sono state portate a termine e concluse le attività relative al progetto del Ministero della Salute per lo sviluppo di un portale informativo e formativo sulle emergenze biologiche, chimiche e nucleari, in collaborazione con l'IRCCS Spallanzani.

Progetto di ricerca finalizzata 2004 – Integrazione dei Servizi Sanitari del Territorio isolato – Sono continuate le attività relative al progetto di ricerca finalizzata (Ministero della Salute) relativo alla gestione domiciliare, sia dei pazienti cardiopatici che di quelli colpiti da demenza, con l'automazione della comunicazione remota domiciliare tra medico e paziente. In particolare, sono stati distribuiti dei dispositivi digitali per l'acquisizione e l'invio di tracciati elettrocardiografici nelle isole coinvolte nel progetto e ne è stato monitorato l'utilizzo.

Progetto di ricerca finalizzata 2005 – Arcipelago Salute – Sono continuate le attività relative al progetto del Ministero della Salute per la gestione domiciliare di pazienti isolati.

Progetto di ricerca finalizzata 2006 – Assistenza ed ospedalizzazione a domicilio: è stato presentato un progetto di ricerca al Ministero della Salute che estende il campo d'investigazione di un precedente progetto sia dal punto di vista clinico che territoriale.

Progetto di ricerca finalizzata 2004 – *Disease Management and Teleassistance Service (DITAS)* – Relativamente alla realizzazione del Servizio di Assistenza Remota tramite videotelefono mobile e interattività vocale, sono state completate le attività iniziali di sviluppo, è stata portata a termine l'installazione HW in ambiente di esercizio e sono state collaudati il servizio e il relativo *tuning* tecnico/operativo di interattività vocale sul Centro Servizi. È stata, quindi, avviata la sperimentazione clinico/operativa.

L'accordo tra il Ministero della Salute e l'ISS in merito al progetto Informazione e sensibilizzazione rivolta alla popolazione anziana per la promozione sui corretti stili di vita e sui servizi socio-sanitari, conclusosi nell'agosto 2006, ha previsto:

- un'analisi del profilo della popolazione anziana
- la realizzazione di una mappatura delle organizzazioni, pubbliche e private, che si occupano dell'assistenza agli anziani
- la messa in rete delle diverse iniziative di educazione alla salute rivolte ai soggetti anziani promosse dai servizi socio-sanitari dei comuni, dalle associazioni di volontariato, in collaborazione con i dipartimenti di prevenzione delle ASL.

L'accordo tra il Ministero della Salute e l'ISS in merito al progetto Stili di vita salutare dei cittadini in età compresa tra i 16 e i 30 anni ha previsto un'analisi socio-demografica e comportamentale della popolazione target delle campagne di informazione e sensibilizzazione che il Ministero della Salute realizzerà in avvenire, con riferimento alle aree: HIV/AIDS, tossicodipendenze, alcol, tabagismo, incidenti stradali, trapianti. In particolare, nel corso del 2006 sono state condotte le seguenti attività:

- valutazione delle esigenze di informazione della popolazione in età compresa tra i 16 e i 30 anni attraverso la revisione dei dati socio-demografici e comportamentali;
- valutazione della domanda di assistenza sanitaria;
- valutazione dell'offerta dei servizi sanitari e socio-sanitari e la progettazione di una banca dati di informazioni aggiornate sulla rete dei servizi sanitari e socio-sanitari;
- progettazione di iniziative di formazione rivolte a medici di medicina generale finalizzate al miglioramento della comunicazione con l'utente su temi di promozione della salute.

L'accordo tra il Ministero della Salute e l'ISS in merito al Progetto sperimentale di formazione a distanza sul tema della prevenzione delle complicanze del diabete per i medici di famiglia e per i pediatri di libera scelta ha previsto la definizione dei moduli didattici e della strategia formativa per il trasferimento di conoscenze e competenze sul trattamento della patologia diabetica e sulla prevenzione delle sue complicanze, attraverso l'integrazione dei vari livelli di erogazione dei servizi e la partecipazione del paziente e della sua famiglia, anche attraverso il miglioramento della comunicazione tra i diversi settori.

Per quanto concerne il programma sperimentale FAD La comunicazione medico-paziente, medico-familiare e infermiere-paziente, nel rispetto di quanto previsto dalla convenzione stipulata con il Ministero della Salute, sono state svolte le seguenti attività:

- ricognizione preliminare dei profili dei destinatari, delle loro esigenze, del loro fabbisogno formativo rispetto agli obiettivi di progetto e rispetto ai livelli di conoscenza e di competenza comunque presenti;

- valutazione dell'impatto organizzativo atteso nell'ambito professionale specifico, definito per macro-categorie (medicina generale, pediatria di libera scelta, *front-office* clinico, servizio infermieristico domiciliare e ospedaliero);
- ricognizione del livello di alfabetizzazione informatica dei destinatari della formazione e della loro dotazione elettronica (hardware, software, linee di comunicazione e telefonia fissa e mobile), in particolare delle strutture e infrastrutture tecnologiche (server, rete, postazione individuale) disponibili in funzione degli interventi di formazione realizzabili e dei relativi costi;
- adozione della metodologia più idonea a realizzare l'interattività, la multimedialità e la collaborazione tra i diversi soggetti interessati, tenendo conto del ruolo attivo dell'utente, dell'importanza e della necessità di un lavoro tecnico e didattico basato sul lavoro di gruppo e quindi sulla classe virtuale implementata in modalità sincrona;
- potenziamento delle strutture tecnologiche (server, rete e postazioni di lavoro), in modo da garantire un'adeguata erogazione e fruizione dei contenuti multimediali;
- creazione e gestione di materiale didattico innovativo, strutturato in "unità autoconsistenti" (moduli formativi), riutilizzabili in varie combinazioni da inserire nella piattaforma FAD (*Learning Object*) e realizzazione di griglie di analisi e osservazione per la valutazione delle abilità comunicativo-relazionali degli operatori.

L'ISS è l'ente promotore del Progetto Corso per insegnanti e istruttori di autoscuola "Alcol, Droga e Guida" finanziato dalla Regione Lazio a valere sul Fondo Nazionale di Lotta alla Droga (FNLD esercizio finanziario 2001-2003). Tale progetto rientra nell'attività di Prevenzione degli incidenti stradali - Promozione di interventi formativi nelle autoscuole e si basa sul Documento di Indirizzo elaborato dall'ISS. Gli obiettivi che si intende perseguire con l'implementazione del progetto riguardano: la creazione di una rete di collaborazione con le autoscuole tramite il coinvolgimento, nelle attività di formazione, di dirigenti e funzionari dei Dipartimenti delle Dipendenze / Ser.T. e dei Dipartimenti di Prevenzione delle Aziende Unità Sanitarie Locali competenti in ambito di sicurezza stradale e pericolosità derivante dall'uso delle sostanze stupefacenti; la formazione del personale delle autoscuole quali educatori rispetto alla pericolosità degli effetti dell'alcol e delle sostanze stupefacenti nella guida di veicoli a motore; la promozione all'utilizzo di metodi didattici partecipativi da parte di insegnanti e istruttori di guida delle autoscuole; la tempistica del progetto per l'area formazione. L'inizio delle attività progettuali risale al settembre 2005 e nel giugno del 2006 è stato svolto un corso di formazione per formatori presso l'ISS che ha avuto come destinatari gli operatori dei Dipartimenti delle Dipendenze / Ser.T e dei Dipartimenti di Prevenzione delle Aziende Unità Sanitarie Locali, che a loro volta svolgeranno attività di formazione all'interno di corsi i cui destinatari saranno gli insegnanti e gli istruttori di guida delle autoscuole nel territorio della Regione Lazio.

Nel quadro delle attività di convenzione con la società Gutemberg Sicurezza in Sanità per la conduzione di attività di ricerca e formazione sul *Risk Management* in Sanità e sulla gestione del rischio clinico e il suo inquadramento nella qualità in assistenza sanitaria si sono svolte le seguenti attività: è stata sviluppata la componente di formazione sul rischio clinico della Regione Abruzzo ed è stato perfezionato lo studio sugli eventi avversi. Attraverso una convenzione con la Regione Lazio è stato attivato un progetto che comprende interventi per la gestione del rischio clinico in tutte le Aziende Sanitarie della Regione. Si tratta di interventi di studio assicurativo, di formazione, di analisi del contenzioso e del rischio legato all'erogazione di servizi sanitari. È stata inoltre organizzata una conferenza europea sul rischio clinico ad Arezzo in collaborazione con il Ministero della Salute.

Sono proseguite le attività relative a tre progetti approvati e finanziati dal MIUR (legge 6/2000 per la diffusione della cultura scientifica): A tavola con i microrganismi: itinerario formativo sul ruolo delle specie microbiche nell'alimentazione; Il metabolismo della conoscenza nei giovani: una sperimentazione interattiva tra scuole e istituti di ricerca; Le sostanze chimiche, l'ambiente e noi: un progetto di collaborazione tra scuole e istituti di ricerca. Le attività di tali progetti si svolgono con il sostegno di esperti dell'ISS, con la collaborazione del Dipartimento di Biologia dell'Università Roma Tre e con la partecipazione di istituti di istruzione secondaria di diversa tipologia (secondari di primo grado, licei, istituti professionali, istituti tecnici) con collocazione geografica diversa (Campania, Lazio, Molise, Sicilia, Toscana).

Sono proseguite le attività legate al museo digitale della ricerca biomedica. In particolare il lavoro di implementazione del database consentirà la fruizione online di una parte del materiale fotografico in possesso dell'ente. Il database fornirà l'opportunità di visionare una galleria di 6000 fotografie in bianco e nero la cui fruizione avverrà tramite il sito istituzionale dell'ISS.

– *Gestione spazi fisici e dotazione tecnologica*

Il servizio di gestione delle aule e di manutenzione ordinaria e straordinaria degli equipaggiamenti d'aula è stato garantito e sono stati apportati vari interventi di adeguamento tecnologico delle aule.

Nel corso del 2006 si è proseguito con il consolidamento e l'installazione degli apparati previsti nel progetto di sviluppo per la dotazione delle aule della sede di Via Gian della Bella.

Per quanto riguarda gli spazi di rappresentanza della sede centrale si è intervenuto, laddove possibile, al miglioramento e all'adeguamento di alcuni apparati installati presso la cabina di regia dell'Aula Pocchiarini quali: matrici di diffusione dei segnali VGA/XGA, ricevitori e radio microfoni professionali marca Sennheiser. Sono stati installati una macchina (Personal Computer) di ultima generazione presso l'Aula Pocchiarini e monitor multistandard in grado di funzionare con segnali video e segnali VGA/XGA (tavolo relatori). È stato restaurato e reso operativo il leggio presente presso il tavolo dei relatori dotando anch'esso di monitor multistandard con gestione dei segnali separata e distinta dagli altri monitor presenti sul tavolo dei relatori per la riproduzione, laddove necessario, di testi e immagini ad uso esclusivo di chi relaziona da quella postazione. È stato acquistato un proiettore consono alle necessità dell'aula, quindi con ottica adeguata alla distanza di proiezione (circa 25 metri) e alta luminosità (6000 ANSI/Lumens).

È stata attivata la revisione della dotazione dell'aula. Attraverso il contratto di manutenzione straordinaria si è proceduto ove possibile all'implementazione e al miglioramento delle infrastrutture e all'ammodernamento della dotazione tecnologica.

Grazie al contratto di manutenzione ordinaria per le aule si è riusciti a mantenere in funzione il parco macchine attualmente operativo nella quasi totalità. Restano da porre in essere buona parte degli interventi programmati per l'aula Bovet e per l'aula Giardino d'Inverno che ormai versano in condizioni al limite dell'agibilità.

## Ufficio Stampa

In ottemperanza alla legge 150/2000, l'Ufficio Stampa, nel 2006, ha curato i rapporti con gli organi di stampa promuovendo l'attività dell'ISS. In quest'ambito ha dunque elaborato 16 comunicati stampa e relativi *press release* riguardanti l'intera attività dell'Istituto dai progetti di

ricerca alle attività di monitoraggio epidemiologico alle pubblicazioni su *peer review*. Sono stati promossi con gli organi di stampa interventi firmati dagli esperti dell'Istituto relativamente alle aree di competenza dei Dipartimenti e dei Centri.

L'Ufficio Stampa ha inoltre coordinato tutte le interviste agli esperti dell'Istituto comparse nella sezione "Primo Piano" della Rassegna Stampa quotidiana curata dall'Ufficio, oltre a quelle diffuse su radio e tv. È proprio la Rassegna Stampa che testimonia, anche per il 2006, l'attenzione dei media verso il nostro Istituto con oltre 2100 articoli in cui è citato, sia sui progetti strategici e i risultati delle ricerche, ma soprattutto sulla attività istituzionale che maggiormente viene messa alla prova nelle situazioni di crisi e tensione, dimostrando la qualità delle competenze tecniche e scientifiche.

Le maggiori agenzie di stampa nazionali (Ansa, Adnkronos e Agi) hanno trasmesso più di 500 notizie d'agenzia riguardanti l'Istituto soprattutto in relazione ad eventi e convegni nazionali e internazionali promossi dall'ISS.

Nel corso dell'anno il materiale pubblicato sul "Canale Ufficio Stampa" nella Home Page del sito dell'Istituto, è stato ampiamente consultato e utilizzato dagli operatori dei media per un approfondimento tematico sulle attività dell'Istituto articolato in più sezioni. Nel sito, infatti, periodicamente viene pubblicato con un *alert* ai giornalisti in occasione dell'aggiornamento, un "Primo Piano" che contiene materiale divulgativo su studi e attività dell'Istituto, un "Focus" che contiene una breve descrizione di uno studio a cui segue una serie di domande e risposte (F.A.Q.) per fare il punto su temi di interesse e di attualità, oltre a brevi news di aggiornamento su studi in corso. Nel sito dell'Ufficio Stampa, inoltre, è disponibile, per tutti gli utenti dell'Istituto, una rassegna stampa tematica che, oltre a un resoconto di quanto pubblicato dai media sull'Istituto, offre una panoramica, divisa in diverse aree, di quanto pubblicato su temi di ricerca, salute e politica sanitaria.

L'Ufficio ha inoltre realizzato nell'ambito del progetto "Comunicare il doping: leggi, metodologie e conoscenze scientifiche in un seminario di formazione/informazione per giornalisti di scienza e sport", un *media-tutorial* in collaborazione con il Ministero della Salute rivolto ai giornalisti scientifici e sportivi delle maggiori testate nazionali, con l'obiettivo di fornire competenze ai comunicatori sui diversi aspetti del problema doping relativamente agli effetti sulla salute delle sostanze dopanti, alle metodologie utilizzate per la loro rilevazione, alla regolamentazione giuridica del loro utilizzo e alle criticità dell'applicazione delle leggi internazionali.

La Tabella 1 esplica in numeri l'attività svolta dall'ufficio stampa nell'anno 2006.

**Tabella 1. Attività svolta dell'Ufficio Stampa nel 2006**

Tipologia di comunicazione	n.	
Comunicati Stampa	16	
Cartelle Stampa	11	
Interviste audio e video	373	
Agenzie Stampa nazionali	522	
Rassegna Stampa	32819	(articoli lavorati)
Primi Piani ISS	2112	(articoli sulle testate)
	1243	(articoli sulle maggiori testate)
Canale "Ufficio Stampa"		
Argomenti trattati in:		
<i>Primo Piano</i>	40	
<i>Focus e FAQ</i>	19	
<i>NEWS</i>	21	



## DIREZIONE GENERALE

Come è noto, la Direzione Generale è organo dell'Istituto ai sensi dell'articolo 4 del DPR 20 gennaio 2001, n. 70, caratterizzato dall'attribuzione delle funzioni tipiche di cui all'articolo 8, comma 2, del medesimo provvedimento normativo.

Per effetto delle cennate competenze il Direttore Generale, nell'anno 2006, ha partecipato con voto consultivo alle sedute del Consiglio di Amministrazione, curando l'attuazione dei provvedimenti ivi deliberati e ha formulato indicazioni programmatiche, sulla base degli indirizzi forniti dallo stesso organo deliberativo collegiale, per la predisposizione del bilancio e relativi atti.

Ha curato la ricognizione dei fabbisogni, programmandone la realizzazione, in conformità alle richieste all'uopo formulate, tenute in debito e ineludibile conto le risorse finanziarie iscritte in bilancio.

Ha adottato gli atti relativi alla gestione dell'Istituto estranei alla competenza del Presidente e dei singoli dirigenti incaricati, supervisionato, altresì, all'indizione di procedure concorsuali in materia di servizi, lavori e forniture al di sopra della soglia comunitaria, per le quali non era prevista la competenza dei dirigenti preposti.

Oltre alle citate competenze specifiche, il Direttore Generale è stato deputato al coordinamento delle attività delle strutture tecnico-amministrative dell'Istituto.

Tali strutture si articolano in due Uffici di livello dirigenziale generale, a loro volta articolati in Uffici di livello dirigenziale non generale, denominate rispettivamente Direzione centrale delle risorse umane e degli affari generali e Direzione centrale degli affari amministrativi e delle risorse economiche.

### Attività della Direzione centrale delle risorse umane e degli affari generali

Con riferimento alle relazioni con le organizzazioni sindacali, nel corso del 2006 si sono svolte numerose sedute di incontri sindacali.

In particolare con l'entrata in vigore del nuovo Contratto Collettivo Nazionale di Lavoro del personale del comparto delle istituzioni e degli enti di ricerca e sperimentazione per il quadriennio 2002-2005, sottoscritto il 7 aprile 2006, sono state avviate le trattative per la contrattazione integrativa e dal mese di maggio 2006 si sono tenute varie sedute dedicate alla nuova contrattazione integrativa.

Si sono svolti incontri sui seguenti temi di natura contrattuale:

- Riunioni di informazione generale sull'applicazione del nuovo CCNL 07/04/2006;
- Contrattazione integrativa relativa all'incremento del valore unitario del buono pasto (art. 41 CCNL 07/04/2006);
- Contrattazione integrativa su: Formazione;
- Contrattazione integrativa su: Trattamento accessorio (indennità di ente annuale e mensile; lavoro straordinario; lavoro in turni; indennità di reperibilità per servizi essenziali; remunerazione di particolari condizioni di disagio, pericolo, danno, responsabilità e reperibilità; indennità di rischio; ulteriori voci accessorie);
- Contrattazione integrativa su: Istituti diversi dal trattamento accessorio (mobilità e lavoro a tempo parziale; benefici di natura assistenziale e sociale; telelavoro; adempimenti volti a facilitare l'attività dei dipendenti disabili);
- Contrattazione integrativa su: Opportunità di sviluppo professionale ricercatori e tecnologi, art. 15, commi 5 e 6 e comma 8 (ex art. 64 CCNL 21/02/2002);

- Contrattazione integrativa su: Opportunità di sviluppo professionale personale dei livelli IV-IX, art. 8 (*ex art.* 53 e 54 CCNL 21/02/2002);
- Contrattazione integrativa su: Benefici di cui all'art. 7 della Legge 14 ottobre 1999, n. 362, così come previsto dal comma 12 dell'art. 92 della Legge 23 dicembre 2000, n. 388, da corrispondere con riferimento all'anno 2004;
- Contrattazione integrativa su: Benefici di cui all'art. 7 della Legge 14 ottobre 1999, n. 362, così come previsto dal comma 12 dell'art. 92 della Legge 23 dicembre 2000, n. 388, da corrispondere con riferimento all'anno 2005;
- Concertazione sui criteri generali di valutazione delle prestazioni dei dirigenti ai sensi dell'art. 7 del CCNL 05/04/2001 del personale dirigente dell'Area 1;
- Contrattazione integrativa su: Criteri generali di determinazione dei valori retributivi collegati ai risultati, al raggiungimento degli obiettivi assegnati e alla realizzazione di specifici progetti, art. 4, comma 1, lett. b) CCNL 1998-2001. Personale dirigenziale Area 1, anno 2005.

Si sono, inoltre, svolti incontri sui seguenti temi di natura non contrattuale:

- Riunioni della Commissione paritetica sul reclutamento del personale per l'approfondimento della specifica problematica costituita dalla necessità di riassorbire il personale "precario", pianificare i contratti a tempo determinato, disciplinare i fabbisogni formativi attraverso gli strumenti delle borse di studio e dei dottorati di ricerca, valorizzare le specifiche professionalità maturate nell'ambito dell'ISS e costituire una banca dati delle professionalità presenti in ISS;
- Riunioni di informativa in materia di ambiente di lavoro e sul reperimento spazi presso il Centro nazionale qualità degli alimenti e rischi alimentari;
- Riunione per comunicazione relativa al Piano triennale 2006-2008;
- Riunione in merito all'acquisizione del parere delle OO.SS. su: Modifica al regolamento dei concorsi (art. 33 CCNL 07/04/2006 e art. 14, comma 2 DPR 70/2001).

Sono stati sottoscritti i seguenti accordi integrativi:

Accordo integrativo CCNL 07/04/2006 in merito ai benefici di cui all'art. 7 della Legge 14 ottobre 1999, n. 362, così come previsto dal comma 12 dell'art. 92 della Legge 23 dicembre 2000, n. 388, da corrispondere con riferimento all'anno 2004; Contratto collettivo integrativo relativo all'incremento del valore unitario del buono pasto (art. 41 CCNL 07/04/2006); Accordo integrativo in ordine ai criteri generali di determinazione dei valori retributivi collegati ai risultati, al raggiungimento degli obiettivi assegnati e alla realizzazione di specifici progetti, art. 4, comma 1, lett. B CCNL 1998-2001. Personale dirigenziale Area 1 - Anno 2005; Accordo integrativo CCNL 07/04/2006 in merito ai benefici di cui all'art. 7 della Legge 14 ottobre 1999, n. 362, così come previsto dal comma 12 dell'art. 92 della Legge 23 dicembre 2000, n. 388, da corrispondere con riferimento all'anno 2005; Accordo integrativo CCNL 07/04/2006 relativo alla formazione; Accordo integrativo CCNL 07/04/2006 relativo alle opportunità di sviluppo professionale ricercatori e tecnologi, art. 15, commi 5 e 6 (dichiarazione di intenti).

Sono state sottoscritte le ipotesi di accordo integrativo relative a:

Opportunità di sviluppo professionale personale dei livelli IV-IX, art. 8 (*ex art.* 53 e 54 CCNL 21/02/2002); Opportunità di sviluppo professionale ricercatori e tecnologi, art. 15, comma 8 (*ex art.* 64 CCNL 21/02/2002).

Sono state avviate le procedure per la costituzione del Comitato paritetico sul fenomeno del mobbing, art. 24 CCNL 07/04/2006.

È stata inoltre predisposta una bozza del "Codice di condotta relativo ai provvedimenti da assumere nella lotta contro le molestie sessuali nei luoghi di lavoro" (art. 26 CCNL 07/04/2006).

Con riguardo alle funzioni dell'Ufficio Protocollo e Archivio Centrale sono state svolte attività di ricezione, catalogazione e spedizione della corrispondenza da e verso l'esterno dell'Istituto (nel 2006 sono state protocollate 67.200 pratiche); protocollazione e assegnazione delle fatture in entrata (nel 2006 sono state protocollate 15.562 fatture); ricezione di plichi contenenti materiali biologici, pericolosi e non, recapitati all'Istituto per gli accertamenti/controlli previsti dalla legge (nel 2006 sono stati accettati 1.949 campioni di rilevante interesse per la ricerca scientifica e 1.579 reperti per revisione di analisi).

Con riguardo alle funzioni dell'Ufficio Consegnatario, responsabile della gestione di tutte le categorie di beni materiali e immateriali destinati ad essere utilizzati durevolmente all'interno dell'Istituto, l'attività svolta nel 2006 ha comportato: n. 295 autorizzazioni per uscita di materiale; n. 657 fatture regolarizzate; n. 1.195 documenti di trasporto regolarizzati; n. 7.015 cespiti inventariati (di cui 3.664 libri e pubblicazioni); n. 769 cespiti alienati.

Il Consegnatario ha provveduto, inoltre, a coordinare le richieste di acquisto di materiali di consumo provenienti dai vari settori dell'ISS. Nel 2006 tali richieste hanno riguardato l'ordinativo dei seguenti materiali di magazzino: prodotti chimici, prodotti monouso e vetreria, prodotti tecnici, bombole, azoto liquido e ghiaccio secco, cancelleria e stampati.

Dal Consegnatario 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 dell'Istituto. Per ogni categoria di merce vengono registrate le informazioni presenti nei relativi documenti di trasporto; nel 2006 si è registrato il seguente flusso: n. 4.820 documenti recanti ordini da parte dell'Istituto e n. 319 documenti di materiali radioattivi.

Per il 2007 è in programma: la chiusura dei contratti integrativi; il mantenimento degli standard organizzativi in tema di sorveglianza e portinerie, anche mediante l'auspicato potenziamento delle risorse umane; il potenziamento delle risorse strumentali e umane dell'ufficio protocollo; l'avvio delle operazioni di inventariazione generale per rispettare il termine del 2008. In particolare si dovrà procedere a: i) costituzione del gruppo di lavoro per il rinnovo dell'inventario; ii) addestramento del personale coinvolto; iii) inizio del lavoro effettivo di reinventariazione.

Nel 2006 è stato adeguato il sistema informatico della Presidenza del Consiglio dei Ministri Dipartimento della Funzione Pubblica per le prescritte attività connesse con l'Anagrafe delle prestazioni, e il sistema è stato messo in grado di poter supportare tutte le informazioni inviate da tutte le pubbliche amministrazioni e sono state effettuate tutte le incombenze nel rispetto dei termini previsti.

Per quanto attiene agli adempimenti relativi alla predisposizione del conto annuale 2005, sono stati rispettati i termini prefissati. Infatti, sono stati comunicati i dati afferenti la spesa sostenuta per il personale dipendente alla Ragioneria Generale dello Stato. Detta comunicazione è stata effettuata tramite specifici collegamenti internet, che comportano un notevole impegno di raccolta dei dati e numerose ore di lavoro al computer.

Relativamente all'anno 2007 si continuerà lo studio per la ottimizzazione dei tempi procedurali, alla luce delle disposizioni di cui alla legge 11 febbraio 2005, n. 15, recante "Modifiche ed integrazioni alla L. 7 agosto 1990, n. 241, concernenti norme generali sull'azione amministrativa".

Particolare attenzione sarà rivolta allo svolgimento delle ulteriori incombenze relative alla suddetta applicazione degli art. 52, 53 e 54 del CCNL, così come modificate dal CCNL della Ricerca.

Più specificatamente, il suddetto art. 52 prevede la possibilità per gli Enti del Comparto di assegnare ad un profilo, diverso da quello rivestito per oltre un quinquennio ma dello stesso

livello, i dipendenti, che, in possesso del titolo di studio richiesto per l'accesso al nuovo profilo, ne facciano domanda.

L'art. 53 disciplina i procedimenti per l'attribuzione delle progressioni economiche al personale dei livelli apicali dei profili professionali di Ausiliario Tecnico, Operatore Tecnico, Collaboratore Amministrativo, Collaboratore Tecnico E. R. e Funzionario Amministrativo.

L'art. 54 prescrive la regolamentazione delle selezioni per l'attribuzione del livello superiore nell'ambito dello stesso profilo di appartenenza.

Tutti i dipendenti che abbiano già maturato o matureranno il richiesto, più breve, periodo di servizio per poter fruire delle possibilità di miglioramento economico o di livello, saranno chiamati a partecipare alle relative selezioni che saranno attivate nel 2007.

Per quanto concerne l'attività relativa al Trattamento Giuridico del Personale sono stati istruiti e sono stati predisposti i provvedimenti di comando di personale dell'Istituto presso altre amministrazioni; di comando di personale di altre amministrazioni presso l'Istituto; di fuori ruolo; di aspettative senza assegni per incarichi dirigenziali conferiti da altre amministrazioni a dipendenti dell'Istituto; di aspettativa ex art. 4, comma 11 del vigente CCNL; di comando di n. 2 dipendenti dell'Istituto presso gli Organismi Comutari Europei; di inquadramento nei ruoli dell'Istituto di n. 5 dipendenti di altre amministrazioni trasferiti per mobilità ex art. 30 del DL.vo 165/2001; di inquadramento di dipendente a suo tempo trasferito per mobilità nei ruoli dell'Istituto.

È stata effettuata la ricostruzione di carriera di tutto il personale dei livelli, per complessivo n. 840 dipendenti, ai fini delle opportunità di sviluppo professionale ex art. 53 e 54, tenuto conto della disposizione di cui all'art. 7, secondo comma del nuovo CCNL.

Sono stati istruiti e predisposti i provvedimenti di conferma in servizio di dipendenti vincitori di concorso, a seguito del superamento del correlato periodo di prova ed è stato provveduto alla correlata individuazione della posizione cronologica nel ruolo; sono state istruite e adottate autorizzazioni alla fruizione dei permessi straordinari retribuiti nei limiti di 150 ore annue per il diritto allo studio; sono stati istruiti e predisposte concessioni di aspettativa per motivo di studio e ricerca dei Ricercatori; sono stati istruiti e predisposti provvedimenti relativi alla concessione, modifica o revoca del part-time; è stato provveduto all'istruttoria e alla predisposizione dei decreti di concessioni dei benefici previsti dall'art. 33 della legge n. 104/1992; è stato provveduto alla rilevazione dei dati relativi alla partecipazione del personale ai diversi scioperi indetti dalle Organizzazioni Sindacali e ai relativi conteggi individuali; è stato provveduto alla determinazione dei permessi, distacchi e aspettative per motivi sindacali spettanti ai sindacati firmatari del CCNL per l'anno 2006.

Si è provveduto all'istruttoria di oltre 300 passaggi di posizione stipendiale di Ricercatori e Tecnologi;

In totale nel corso dell'anno sono stati acquisiti e gestiti oltre 11000 certificati di malattia; sono stati disposti oltre 500 controlli fiscali da parte delle ASL e all'estero tramite MAE (n. 6 casi); sono stati adottati circa 250 provvedimenti di decurtazione economica correlati ai periodi di malattia fruiti e per congedi parentali; n. 20 decreti di riconoscimento di congedo straordinario per matrimonio; n. 70 decreti di astensione obbligatoria per maternità; n. 50 decreti di riconoscimento di congedi parentali; n. 2 decreti di aspettativa per motivi di famiglia.

Si è provveduto alla compilazione degli elenchi annuali inoltrati al Dipartimento della Funzione Pubblica delle aspettative, distacchi e permessi sindacali fruiti dagli aventi diritto.

Sono state istruite complessivamente 23 pratiche per infortuni, di cui sette *in itinere*, con relative denunce inoltrate all'INAIL e ai Commissariati competenti.

Sono state predisposte n. 4 dichiarazioni per la rilevazione trimestrale ISTAT delle opere pubbliche e di pubblica utilità eseguite in Istituto.

Nel corso del 2006 sono stati avviati e portati a compimento n. 4 procedimenti disciplinari e n. 6 ricorsi in materia di rapporto di lavoro.

Con l'entrata in vigore del Contratto Collettivo Nazionale di Lavoro relativo al personale degli enti di ricerca e sperimentazione, per il quadriennio normativo 2002-2005, l'ufficio competente al trattamento economico del personale è stato impegnato in un'intensa attività di proiezione dei costi derivanti dagli aumenti contrattuali previsti dalle bozze della contrattazione integrativa, al fine di garantirne l'adeguata copertura economica.

L'adeguamento dei nuovi trattamenti economici, poi, ha richiesto numerosi adempimenti, in particolare, per quanto concerne il personale appartenente ai livelli I-III; infatti, la rideterminazione dell'intervallo di tempo necessario per il passaggio dalla prima alla seconda fascia stipendiale ha richiesto l'esame e il conseguente adeguamento della posizione stipendiale di un folto numero di dipendenti.

Con riferimento al pagamento degli emolumenti accessori, l'ufficio ha provveduto all'istruttoria e all'esecuzione delle procedure necessarie per l'erogazione di ogni indennità accessoria spettante al personale a tempo determinato e a tempo indeterminato.

A tal fine, l'ufficio ha predisposto, tenendo conto delle innovazioni derivanti dal nuovo CCNL 2002/2005, tutti gli atti di propria competenza necessari alla contrattazione integrativa, provvedendo alla determinazione delle risorse economiche necessarie per la redazione delle proposte di parte pubblica concernenti le ipotesi di contratto collettivo integrativo. Inoltre, sempre in materia di emolumenti accessori, si è provveduto all'erogazione degli importi arretrati dell'indennità di Ente per il personale dei livelli IV-IX.

Per quanto riguarda il settore del trattamento di previdenza e di quiescenza l'ufficio competente ha curato le procedure finalizzate alla elaborazione dei trattamenti di fine servizio *ex L. 1032/1973* e dei trattamenti di fine rapporto, ma particolare impegno è stato profuso nella rideterminazione del trattamento di quiescenza e dell'indennità di buonuscita, resasi necessaria in seguito all'entrata in vigore del CCNL 2002/2005.

L'ufficio, come di prassi, ha provveduto all'istruttoria delle pratiche di riscatto ai fini del trattamento di fine servizio, applicando anche le rate di riscatto determinate dall'ente previdenziale, e ha curato altresì le procedure relative alla costituzione delle posizioni assicurative presso l'INPS per il personale cessato dall'impiego senza aver acquisito il diritto a pensione, a causa del mancato raggiungimento della necessaria anzianità di servizio.

Con riferimento all'attività inerente i procedimenti relativi alle istanze di riconoscimento di infermità dipendente da causa di servizio, nonché i procedimenti relativi alla liquidazione dell'equo indennizzo e della pensione privilegiata, è stata svolta l'attività istruttoria necessaria per la successiva trasmissione della documentazione al Comitato di Verifica e, in caso di esito positivo, alla erogazione dei relativi benefici.

Nell'ambito delle prestazioni creditizie l'ufficio ha effettuato l'istruttoria delle pratiche in favore dei dipendenti per prestiti da parte dell'INPDAP, nonché le pratiche aventi ad oggetto la concessione di prestiti dietro cessione del quinto dello stipendio. Si è provveduto, infine, alla redazione ed esecuzione delle convenzioni stipulate con talune società finanziarie e aventi ad oggetto la concessione di prestiti al personale da estinguersi con trattenuta in busta paga.

Sotto il profilo fiscale, sono stati seguiti gli adempimenti finalizzati alla emissione dei CUD e al versamento dell'IRAP.

Nello svolgimento di questa attività l'ufficio, nel corso dell'anno 2007, dovrà provvedere al completamento dell'applicazione del CCNL 2002-2005, in particolare per quanto concerne i passaggi di fascia del personale appartenente ai livelli I-III, portando a termine la redazione dei decreti di attribuzione del trattamento economico per tutti i dipendenti in servizio.

Tra gli obiettivi più rilevanti, nel corso dell'anno 2007, l'ufficio sarà impegnato a realizzare l'attività diretta a far confluire tutti gli emolumenti accessori sulla busta paga e, a tal fine, sarà

necessario definire le procedure necessarie per tale operazione, in collaborazione con il Ministero dell'Economia e delle Finanze, attraverso il Service Personale Tesoro. In questo contesto, si dovrà provvedere all'avvio delle procedure per la creazione del c. d. cedolino elettronico, consistente in una busta paga informatizzata da inviare via e-mail, che comporta risparmi di carta e di tempo.

Nel corso dell'anno 2007, poi, in seguito alle disposizioni dell'INPDAP, si dovrà operare il recupero degli oneri previdenziali a carico dei dipendenti sull'indennità di Ente inclusa nella buonuscita, di concerto con il Ministero dell'Economia e Finanze, mediante una trattenuta sullo stipendio opportunamente rateizzata.

Degna di maggior rilievo è la riforma del sistema pensionistico introdotta con la L. 243/2004, che entrerà in vigore dal 1° gennaio 2008, che prevede condizioni differenti per il conseguimento del diritto al trattamento pensionistico e che modifica, tra l'altro, le date di accesso al pensionamento di anzianità. In deroga ai più elevati requisiti richiesti per il conseguimento del relativo diritto è prevista una norma di salvaguardia per coloro che entro il 31/12/2007 abbiano maturato i requisiti di età e di anzianità contributiva con la possibilità di richiedere all'ente di previdenza una certificazione del diritto di natura puramente dichiarativa. Ciò comporterà, per l'Ufficio, la cura dell'istruttoria delle istanze presentate dal personale interessato con l'esame della posizione retributiva e previdenziale, per consentire all'INPDAP l'emissione della relativa certificazione.

Su richiesta dell'ente di previdenza, l'ISS deve, infine, verificare i dati contributivi e retributivi di tutti i dipendenti in servizio al 31/12/2000, già trasmessi all'INPDAP secondo quanto previsto dalla circolare 39/2000, al fine della costituzione di uno sportello web contenente la posizione assicurativa di tutti i dipendenti pubblici.

Con riferimento alla formazione professionale del personale le attività svolte nel corso dell'anno 2006 hanno puntato a dare nuovo impulso alla formazione dei dipendenti attraverso la programmazione di corsi indirizzati a tutto il personale e svolti in sede a fianco della più abituale gestione della formazione specifica.

La formazione generale ha trovato quel maggiore spazio destinato ad evitare la frammentazione delle iniziative, perseguendo un disegno unitario con un più ampio beneficio sulle competenze attese, in coerenza con gli obiettivi istituzionali dell'Ente, che può riassumersi con una riduzione dei costi unitari di formazione e una maggiore partecipazione del personale alle iniziative programmate.

È stato introdotto un metodo di organizzazione dell'attività basato sulla programmazione con la costruzione di un piano formativo basato sulla rilevazione dei fabbisogni, quale processo che indagherà i gap formativi e consenta di evidenziare le esigenze sistemiche dell'Ente, per assicurare la rispondenza ad un preciso obiettivo di sviluppo del capitale umano, producendo utilità per le persone e l'organizzazione.

È stato sviluppato un apposito database che consentirà di giungere, nel medio tempo, alla possibilità di attuare modalità operative online, ma che permette di gestire la partecipazione del personale e la creazione di un fascicolo formativo di ciascun dipendente dell'ISS, garantendo anche il criterio di continuità della formazione.

È stato realizzato un intenso dialogo con l'Osservatorio della formazione (organo di consulenza paritetico con i rappresentanti delle OO.SS.), con numerose sedute necessarie per una attività condivisa su materie di specifico interesse sindacale.

Sono stati organizzati un numero di eventi secondo percorsi formativi con una valenza generale finalizzata a una autentica cultura del cambiamento per un miglioramento del clima organizzativo, con il ricorso anche a tematiche manageriali e relazionali.

Sono stati introdotti i principi di valutazione dei risultati per innescare una virtuosa fase di *feedback*, con la generalizzata valutazione di gradimento dei corsi – attinente agli aspetti

organizzativi, della docenza e dell'utilità e con la valutazione di apprendimento – tramite test di verifica del profitto nel caso di corsi di congrua durata. La valutazione di impatto, tesa ad accertare gli effetti e l'efficacia della formazione nell'ambiente operativo del personale, invece non potrà che essere fatta, per ragioni metodologiche, ad una certa distanza di tempo dal completamento del piano annuale di formazione e quindi durante il prossimo esercizio.

È stato perseguito il contenimento dei costi utilizzando per la formazione generale il criterio della internalizzazione con l'impiego laddove possibile, delle numerose professionalità presenti in Istituto, esperte di docenza.

Sono state sperimentate modalità formative innovative che a fianco dei classici corsi frontali hanno utilizzato la FAD con un corso multimediale installato sulla rete intranet e corsi *blended*.

Le azioni che si intendono porre in essere nell'anno 2007, in un quadro di continuità rispetto alle iniziative già avviate nel precedente anno 2006, saranno indirizzate a privilegiare soprattutto la razionalizzazione dell'offerta di formazione.

Quest'ultima, infatti, non potrà non tener conto sia delle linee strategiche e degli obiettivi istituzionali dell'Ente, sia dei limiti derivanti dalle ridotte dotazioni finanziarie; le quali imporranno, per un verso, scelte formative mirate, preferibilmente, su tematiche anche specifiche ma coerenti con le strategie dell'Istituto, ovvero di interesse interdipartimentale, come ad esempio il tema della qualità o quello dei progetti di finanziamento comunitario alle attività scientifiche e di ricerca; per altro verso, stimoleranno maggiormente l'internalizzazione della formazione, allo scopo di esaltare, anche sotto questo profilo, l'apporto delle numerose professionalità presenti nell'Istituto.

In tale contesto, inoltre, tenuto conto che l'autonomia organizzativa, amministrativa e finanziaria dell'Istituto, ha necessità, per consolidarsi e per migliorare i correlati processi decisionali, di sempre più elevate qualità manageriali, l'offerta formativa non potrà non indirizzarsi anche alle tematiche manageriali e relazionali (es. gestione e sviluppo delle capacità di *teamwork*, gestione delle risorse, analisi transazionale, miglioramento delle capacità di *problem solving*, *auditing* interno, ecc.), attraverso percorsi che abbiano come punto di arrivo la "formazione" di manager qualificati e motivati: i manager della ricerca.

Per quanto concerne l'attività relativa al reclutamento delle risorse umane, per l'anno 2006, riguardo l'avviamento delle procedure concorsuali previste sia relativamente ai contratti a tempo determinato che a quelli a tempo indeterminato, si rappresenta quanto segue.

– *Personale a tempo indeterminato:*

Le leggi finanziarie per gli anni 2004, 2005 e 2006 hanno stabilito per le pubbliche amministrazioni il divieto ad assumere personale a tempo indeterminato, fatte salve le assunzioni di personale appartenente alle categorie protette (L. n. 68/99 - disabili). Le medesime leggi hanno previsto che, in deroga al divieto in questione, le amministrazioni, per effettive, motivate e indilazionabili esigenze di servizio e previo esperimento delle procedure di mobilità, potevano richiedere l'autorizzazione ad assumere personale e detta autorizzazione andava inviata alla Presidenza del Consiglio dei Ministri - Dipartimento della Funzione Pubblica e al Ministero dell'Economia e delle Finanze.

Con DPR 28/04/2006, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale – serie generale – n. 117 del 22/05/2006, è stato autorizzato, ai sensi dell'art. 1, comma 95, 96 e 97 della legge 30/12/2004, n. 311 e dall'art. 1 comma 246 della legge 23/12/2005, n. 266 ad assumere nell'anno 2006, un contingente di personale a tempo indeterminato a decorrere dal 1° novembre 2006.

Infine si è provveduto, come richiesto dall'art. 1, comma 10 del DPR 25/08/2006, con il quale questo Istituto è stato autorizzato ad assumere il personale, a trasmettere i dati richiesti, relativi a tali assunzioni.

Con DPCM 04/08/2005 questo Istituto è stato autorizzato a bandire concorsi per 62 unità di personale, in particolare per tre Dirigenti di ricerca - I livello, cinque Primi ricercatori - II livello, 25 Ricercatori - III livello, un Dirigente tecnico - I livello, un Primo tecnologo - II livello, 21 CTER - VI livello, tre Collaboratori di Amministrazione - VII livello e tre Operatori tecnici - VIII livello.

Successivamente il Consiglio di Amministrazione ha deliberato l'assegnazione di detti posti ai Dipartimenti, Centri Nazionali, Servizi tecnici e Uffici, stabilendo, altresì, le modalità di svolgimento di n. 46 concorsi, pertanto, l'amministrazione ha provveduto alla formulazione dei relativi bandi che sono stati pubblicati nelle Gazzette Ufficiali del 19/05/2006 e del 23/05/2006.

Per quanto concerne il 2007, si procederà allo svolgimento dei suddetti concorsi e alle eventuali assunzioni, alla luce di quanto previsto dalla Legge 27/12/2006, n. 296 (legge finanziaria 2007).

Per quanto concerne il 2007, la legge Finanziaria 2007, oltre a disciplinare le assunzioni di vincitori dei concorsi a tempo indeterminato, ha introdotto con l'art. 1 comma 519, la stabilizzazione del personale a tempo determinato. Il medesimo comma prevede, infatti, la stabilizzazione a domanda del personale non dirigenziale in servizio a tempo determinato da almeno tre anni, anche non continuativi, o che consegua tale requisito in virtù di contratti stipulati anteriormente alla data del 29 settembre 2006 o sia stato in servizio per almeno tre anni, anche non continuativi, nel quinquennio anteriore alla data di entrata in vigore della legge medesima, che ne faccia istanza, purché sia stato assunto mediante procedure selettive di natura concorsuale o previste da norme di legge.

Alla luce del suddetto comma 519 l'Ufficio competente ha provveduto ad accettare le istanze da parte del personale interessato.

Il sopra citato comma 519 stabilisce, inoltre, che nelle more della conclusione delle suddette procedure di stabilizzazione le amministrazioni continuano ad avvalersi del sopra citato personale e inoltre il comma 816 stabilisce che, ai fini del completamento delle attività di cui all'art. 92 comma 7 della legge 23/12/2000, n. 388 e all'art. 4, comma 170 della legge 24/12/2003, n. 350 è autorizzato lo stanziamento di otto milioni di euro per gli anni 2007, 2008 e 2009 a favore dell'ISS.

Alla luce di quanto sopra si sta procedendo a predisporre gli atti, secondo quanto deliberato dal Consiglio di Amministrazione di questo Istituto al fine del proseguimento dell'attività del personale di n. 368 unità, rientrante nella suddetta normativa, fino al 31/12/2007.

– *Personale a tempo determinato:*

Per quanto concerne le assunzioni a tempo determinato, a seguito della modifica dell'art. 27 del Regolamento recante norme per il reclutamento del personale dell'ISS e sulle modalità di conferimento incarichi e delle borse di studio, questo Ufficio ha proceduto, a seguito di deliberazioni da parte del Consiglio di Amministrazione, a indire, nel corso del 2005 e 2006, e ad avviare le procedure di selezioni pubbliche, molte delle quali sono giunte a termine.

Si è provveduto, quindi, a terminare e avviare, nel primo semestre 2006 le seguenti selezioni:

n. 46 selezioni a Ricercatore, 1 selezione a Tecnologo, 19 a CTER e 5 a Operatore tecnico.

– *Concorsi ex art. 64 CCNL 21.2.2002*

Per quanto concerne i concorsi riservati indetti ai sensi dell'art. 64 del precedente CCNL 21/02/2002 si fa presente che l'ISS ha indetto concorsi per complessivi 16 posti di



Dirigente di ricerca, riservati ai dipendenti dell'Istituto che alla data del 31/12/2001 rivestivano il profilo di Primo ricercatore, e un concorso per un posto di Primo ricercatore riservato ai dipendenti dell'Istituto stesso che alla data suddetta rivestivano il profilo di Ricercatore. Detti concorsi sono stati espletati e nel corso del 2005 sono stati assunti i vincitori.

Dette selezioni sono richiamate dall'art. 15 del nuovo contratto di lavoro che prevede, verificata la disponibilità finanziaria, la possibilità di utilizzare le graduatorie degli idonei delle procedure attivate ai sensi dell'art. 64 del CCNL 21/02/2002 o, in mancanza di graduatorie di merito, di bandire nuove selezioni, pertanto una volta terminati i controlli di rito si procederà all'assunzione degli idonei dei concorsi sopra indicati nei limiti delle disponibilità finanziarie.

— *Assunzioni Legge n. 68/99*

Per quanto concerne le assunzioni di cui alla legge n. 68/99 si fa presente che, ai sensi dell'art. 3 della legge medesima, i datori di lavoro pubblici e privati sono tenuti ad avere alle loro dipendenze lavoratori appartenenti alle categorie di cui all'art. 1 della legge medesima nella misura del 7% dei lavoratori occupati, se occupano più di 50 dipendenti.

Si precisa, inoltre, che l'ISS ha trasmesso alla Provincia di Roma - Dipartimento VIII i prospetti di cui all'art. 9, comma 6 della medesima legge 12/03/1999, n. 68, relativi all'anno 2005, concernente il numero complessivo dei lavoratori dipendenti, il numero e i nominativi dei lavoratori computabili nella quota di riserva di cui all'art. 3 della stessa legge (personale assunto ai sensi della legge in questione), nonché i posti di lavoro disponibili per le assunzioni dei disabili.

Infine, si fa presente che, ai sensi dell'art. 7 del decreto legge 10/01/2006, n. 4, convertito con legge 09/03/2006, n. 80, i dati suddetti, le assunzioni del personale disabile effettuate nel corso dell'anno, nonché le relative assunzioni previste nell'ambito della programmazione triennale dei fabbisogni, devono essere comunicati alla Presidenza del Consiglio dei Ministri semestralmente e comunque entro il 31 dicembre di ogni anno.

Il Consiglio di Amministrazione di questo Istituto ha deliberato un programma di assunzioni di disabili, da attuare tramite convenzione, ai sensi dell'art. 11 della legge n. 68/99.

Successivamente l'Amministrazione ha inviato alla Provincia di Roma - Servizio I - Dip. XI - ufficio collocamento disabili, con nota 13692 del 15/03/2007, la convenzione di cui all'art. 11 della legge n. 68/99, alla luce di quanto deliberato dal Consiglio di Amministrazione di questo Istituto.

Nel corso del 2006, per quanto concerne le assunzioni in questione, si è provveduto all'assunzione di un centralista non vedente con contratto a tempo indeterminato e di un orfano di deceduto per cause di servizio con contratto a tempo determinato in seguito all'applicazione della riserva prevista dall'art. 18, comma 2, della legge n. 68/99.

— *Borse di studio*

Per ciò che concerne le borse di studio si rappresenta quanto segue.

Le borse di studio sono destinate a neo laureati, con anzianità di laurea non superiore a tre anni e hanno durata massima di quattro anni oltre i quali non sono più rinnovabili.

Sono finanziate dall'Istituto con le risorse del proprio bilancio o con le risorse dei progetti finanziati da Istituzioni pubbliche e private.

Ciò premesso si precisa che le borse di studio sono conferite a seguito dell'espletamento di pubblici concorsi, per titoli o per titoli e prove colloquio, che vengono indetti direttamente dai direttori dei Dipartimenti, dei Centri nazionali, dei Servizi tecnico-scientifici e dell'Ufficio Relazioni Esterne, su delibera del Consiglio di Amministrazione,

acquisito il parere del Comitato scientifico sulle materie di studio e di ricerca oggetto della borsa.

Nell'anno 2006 sono state assegnate dieci borse di studio per i vari Dipartimenti e Centri Nazionali dell'Istituto.

Nel corso dell'anno 2007 verranno assegnate 13 borse già deliberate dal Consiglio di Amministrazione, nonché altre borse che verranno deliberate dal medesimo, in caso di richiesta da parte dei Direttori di Dipartimento, Centri Nazionali e Servizi dell'Istituto.

Per quanto concerne l'attività di organizzazione e semplificazione nel corso dell'anno l'ISS ha preso contatti con vari organi esterni, per verificare la fattibilità della realizzazione di un asilo nido, sia mediante la costruzione *ex novo* di un edificio interno all'ISS – asilo aziendale – sia mediante la ristrutturazione o adattamento di un edificio preesistente.

L'ISS ha inoltre completato l'analisi dell'attuale fattibilità del telelavoro, da sottoporre all'esame degli organi di vertice.

Per quanto concerne il mobbing si è continuato ad aggiornare la documentazione già acquisita con quanto è stato possibile reperire da varie fonti. Particolare attenzione, anche per le ricadute che comporta sul benessere organizzativo negli ambienti lavorativi, è stata posta anche sull'assetto normativo e giurisprudenziale concernente i disturbi psichici da costrittività organizzativa sul lavoro che comprende un insieme di azioni negative tipiche del processo di mobbing.

Inoltre, coerentemente alla direttiva 24 marzo 2004 della Presidenza del Consiglio dei Ministri – Dipartimento della Funzione Pubblica – ove si sottolineava la necessità che le pubbliche amministrazioni si attivassero “anche per realizzare e mantenere il benessere fisico e psicologico delle persone, attraverso la costruzione di ambienti e relazioni di lavoro” che contribuissero “al miglioramento della qualità della vita dei lavoratori e delle prestazioni”, l'Ufficio competente ha proseguito l'approfondimento delle tematiche indagando sulla disponibilità degli strumenti a disposizione per promuovere condizioni emotive positive nell'ambiente di lavoro.

Per quanto riguarda la programmazione per l'anno 2007 si continuerà l'esame e l'approfondimento degli argomenti indicati, considerando gli aggiornamenti normativi e gli impulsi delle varie strutture dell'Istituto.

Relativamente all'attività concernente gli Affari Legali, per l'anno 2006, l'Ufficio competente ha provveduto ad esercitare la difesa in giudizio per conto dell'ISS e relativa istruttoria per pignoramenti presso terzi in confronto di dipendenti di ruolo e non ISS; Ricorsi Gerarchici dipendenti ISS; memorie difensive per ricorsi Straordinari al Capo dello Stato c/ISS; memorie difensive per ricorsi ordinari al TAR e al Consiglio di Stato; procedure giurisdizionali per decreti ingiuntivi c/ISS; ricorsi al Prefetto per violazioni al codice della Strada autoveicoli in dotazione ISS.

Inoltre l'Ufficio ha fornito pareri e consulenze giuridiche in ordine alle diverse problematiche attinenti alle strutture ISS per la corretta interpretazione e applicazione delle norme.

### **Attività della Direzione centrale degli affari amministrativi e delle risorse economiche**

Per quanto attiene le attività svolte dalla Direzione Centrale degli Affari Amministrativi e delle Risorse Economiche, nel corso del 2006, è proseguito l'adeguamento dell'attività amministrativo-contabile alla nuova struttura assunta dall'Istituto, quale Ente di diritto pubblico non economico.

In particolare si è monitorizzata la realizzazione delle linee guida per l'attuazione del decentramento amministrativo, diramate ai Dipartimenti e Centri dell'Istituto. Le stesse prevedevano la gestione centralizzata degli stipendi, degli acquisti di rilevante entità, lavori di manutenzione ordinaria e straordinaria e, comunque, di tutto ciò che è di interesse comune e generale per tutte le strutture. Per effetto dell'assunto in parola, tale gestione centralizzata è stata effettuata, *ratione materiae*, ad opera dei competenti Uffici delle Strutture tecnico-amministrative dell'Istituto, nel rispetto degli art. 23 e 24 del Decreto del Presidente dell'Istituto del 24 gennaio 2003.

Una volta, quindi, individuate le materie indivisibili, è stato possibile definire quelle da decentrare secondo gli obiettivi propri di ciascun Centro di Responsabilità Amministrativa (CRA), nonché quelle di uguale interesse con altri centri ma individualmente finanziabili, quali, ad esempio missioni, acquisti in economia.

In un'ottica basata sulla visione globale della gestione dell'Istituto, intesa come mezzo per il raggiungimento degli obiettivi finali propri dell'Ente, tale autonomia è stata costantemente monitorata al fine di consentire il controllo dell'assetto organizzativo e dello stato di avanzamento delle attività poste in essere nei diversi CRA.

Per quanto sopra è stato necessario garantire tra i centri le stesse impostazioni di lavoro, attraverso un sistema informatico collegato e controllato, attraverso la formazione di personale amministrativo che funzioni da interfaccia con le strutture generali di direzione, in modo da assicurare per ogni Centro personale idoneo e preparato, anche mediante la realizzazione di manuali di procedura.

Con la definizione della struttura organizzativa hanno trovato definitiva collocazione – ai sensi del regolamento di struttura – i profili dell'attività fiscale di quest'ultimo.

Ciò ha comportato il riesame di una serie di attività, al fine di attribuire alle stesse la giusta natura di attività commerciale o istituzionale.

Nel corso del 2006 si è, inoltre, rivisto il processo di analisi dei servizi a pagamento modificando il tariffario adottato con decreto del Presidente del 30/04/2004, sempre nell'impostazione dei principi di carattere economico generale.

Tutto ciò premesso si ritiene di evidenziare come uno degli aspetti più qualificanti della già ricordata riforma dell'Istituto investisse la disciplina amministrativo-contabile. La nuova normativa regolamentare mirava, tra l'altro, ad adeguare la stessa alla mutata veste giuridica dell'Istituto stesso, recependo le più recenti previsioni normative sulla contabilità analitica per centri di costo.

Com'è noto, l'adozione della contabilità generale consente di evidenziare non solo le spese (aspetto finanziario) ma anche i costi (aspetto economico) dell'attività svolta dall'Ente; rilevandosi, pertanto, come uno strumento fondamentale per realizzare una gestione ispirata a criteri di economicità.

Nel corso del 2006 è stato predisposto il bilancio dell'Istituto redatto conformemente a quanto previsto dal DL.vo n. 97/2003.

Tale dato è estremamente significativo in quanto ha comportato la contestuale elaborazione del Rendiconto finanziario dell'esercizio finanziario 2004, oltre alla predisposizione del Bilancio Economico-Patrimoniale.

Il DPR n. 70/2001, infatti, ha riconosciuto all'Istituto autonomo potere regolamentare. Nel corso dell'esercizio 2003, l'Istituto ha provveduto ad emanare, tramite il Decreto Presidenziale del 24/01/2003, il "Regolamento concernente la disciplina amministrativa contabile dell'Istituto Superiore di Sanità", che regola, come disposto dall'art. 13 del DPR 70/2001, le modalità per la gestione patrimoniale, economica, finanziaria e contabile dell'Istituto, le modalità per l'acquisto di beni, servizi o forniture, le modalità per la stipula di convenzioni, contratti e accordi di collaborazione con amministrazioni, enti, organismi nazionali, esteri e internazionali.

La disciplina amministrativa e contabile contenuta nel Regolamento di contabilità sopra richiamato sancisce, al capo VI, “Rendiconto generale”, che le risultanze della gestione dell’esercizio sono riassunte e dimostrate nel rendiconto generale, costituito dal conto consuntivo del bilancio (contabilità finanziaria) e dallo stato patrimoniale, dal conto economico e dalla nota integrativa (bilancio economico-patrimoniale).

L’obbligo della “doppia” rendicontazione, finanziaria ed economico-patrimoniale, è ribadito anche nelle disposizioni contenute nel DPR 97/2003, con cui è stato emanato il “Regolamento concernente l’amministrazione e la contabilità degli enti pubblici di cui alla L 20/03/1975 n. 70”.

Le disposizioni sopra richiamate hanno comportato un poderoso sforzo organizzativo e finanziario al fine di ottemperare contemporaneamente alla tenuta di una contabilità di tipo finanziario e di una contabilità di tipo economico patrimoniale. Per far fronte alla nuova impostazione amministrativo-contabile, l’Istituto da una parte si è dotato di uno strumento capace di gestire il sistema di contabilità integrato, dall’altra ha effettuato un’analisi e rielaborazione dei dati di natura finanziaria e dei dati contenuti nelle contabilità settoriali (Cespiti e Magazzini), e di tutte le ulteriori informazioni salienti, al fine di addivenire all’elaborazione dello Stato patrimoniale iniziale. Inoltre, l’Istituto ha intrapreso un percorso formativo, rivolto alle risorse dell’area amministrativa, che ha l’obiettivo di trasferire i principi e le tecniche che governano la contabilità di tipo economico-patrimoniale, al fine di aumentare la consapevolezza delle strutture tecnico-scientifiche della necessità di una gestione che non si sviluppi solo secondo una logica finanziaria, ma che tenga conto anche dei principi della contabilità generale.

A tale proposito verrà continuata la formazione dei componenti il “nucleo amministrativo” esistente presso ciascun Centro di Responsabilità, al fine di realizzare al meglio la fase di programmazione dell’attività di ciascun Centro e la stesura delle relazioni periodiche sullo stato di avanzamento dell’attività propria di ciascun Dipartimento/Centro.

Sulla scorta dell’esperienza maturata nel corso degli esercizi finanziari 2004 e 2005, si ritiene indispensabile consolidare le conoscenze per la corretta e puntuale tenuta della contabilità finanziaria, economico/patrimoniale e relative contabilità settoriali.

La natura di Ente dell’Istituto determina, infatti, che la realtà amministrativo-contabile si snodi attraverso l’adozione e la gestione di un bilancio articolato in finanziario, economico e analitico. In tale prospettiva, l’Amministrazione è chiamata a una gestione articolata secondo un sistema di costi e ricavi, che è già stato individuato come uno dei principi di redazione del bilancio di previsione per l’anno 2007.

Tra le attività di rilievo svolte dalla predetta Direzione nel corso dell’esercizio finanziario 2006, si evidenzia la gestione dell’Ufficio Cassa, che è stata esaminata trimestralmente in occasione delle verifiche effettuate dal Collegio dei Revisori (gennaio, aprile, luglio e novembre). Nel corso di tali verifiche è stata riscontrata sia la correttezza delle procedure svolte che la quadratura in contabilità generale dei conti utilizzati.

Nel corso delle verifiche effettuate dal Collegio dei Revisori sopra ricordate è stata, altresì, valutata positivamente sia la gestione dei sistemi di scrittura contabili previsti dalla normativa di riferimento, sia l’attuazione dei controlli formali svolti in merito ad atti di accertamento, impegno, riscossioni o pagamenti.

È stata, altresì, fornita costante rappresentazione delle risultanze contabili rilevate in contabilità generale, verificate con continuità dal Collegio dei Revisori.

Nel corso dello stesso esercizio finanziario è stato elaborato e redatto il Rendiconto Generale relativo all’anno 2005, approvato dal Consiglio di Amministrazione con delibera n. 1, verbale 63 del 17 maggio 2006. È stato anche predisposto il bilancio di previsione per l’anno 2007 comprensivo del budget articolato per centri di costo, approvato dal Consiglio di

Amministrazione con delibera n. 1 verbale 71 del 19 dicembre 2006. Sono stati, inoltre, predisposti assestamenti e variazioni di bilancio approvati dal Consiglio di Amministrazione di questo Istituto con le delibere n. 4, verbale 61, del 17 marzo; n. 4, verbale 62, del 19 aprile; n. 8, verbale 65, del 25 settembre; n. 1, verbale 69 del 19 novembre. Sono state inoltre perfezionate le procedure di circolarizzazione dei crediti e dei debiti dell'Istituto finalizzate alla corretta qualificazione e quantificazione della situazione creditoria e debitoria dell'Ente nei confronti di terzi.

Il rapporto con l'Istituto di Credito Tesoriere (BNL), incaricato del Servizio di Tesoreria per conto dell'ISS, si è svolto anche per quanto riguarda l'anno 2006 con puntualità e correttezza.

Si rappresenta, in particolare, che a decorrere dal mese di febbraio, è stato gestito il passaggio dell'ISS dalla Tab. A alla Tab. B della legge 29 ottobre 1984 n. 720. Ciò ha comportato lo sviluppo di nuove procedure coordinate con l'IGEPA (Ministero. Economia e Finanze) e con l'Istituto Tesoriere (BNL).

Si segnala, inoltre, l'attività di formazione e supporto svolta dagli Uffici Amministrativi nel corso del precedente esercizio finanziario a favore del personale dei diversi Centri di Responsabilità di questo Istituto.

Si segnala in modo particolare come tale attività sia stata possibile in ragione della intensa collaborazione realizzata tra gli Uffici competenti di questa Direzione Amministrativa al fine di trattare congiuntamente i problemi di interesse comune.

Per quanto concerne lo svolgimento degli adempimenti fiscali previsti dalla vigente normativa, si sottolinea che il 17 settembre 2006 è stato inviato il Mod. 770/2006 e che il 31 ottobre 2006 è stato trasmesso l'Unico previa acquisizione, in entrambi i casi, del prescritto nulla osta del Collegio dei Revisori dei Conti. A tale proposito si ricorda, infatti, che le predette dichiarazioni sono state sottoscritte dal presidente del Collegio.

L'attività di consulenza ai dipendenti è stata costantemente assicurata dal personale del competente Ufficio spesso ben oltre i "limiti" istituzionalmente fissati, soprattutto in occasione della presentazione del Mod. 730. Naturalmente è stata privilegiata la consulenza fiscale richiesta dagli Uffici dell'Istituto nello svolgimento delle funzioni istituzionalmente affidate. Si segnala, in modo specifico, come sia stato fortemente intensificata e messa a punto la collaborazione tra gli Uffici competenti al fine di trattare congiuntamente le numerose problematiche di comune interesse (variazione delle rimanenze, fiscalità differita ed esposizione in bilancio e in nota integrativa, gli ammortamenti di beni materiali e immateriali ecc.).

Passando, quindi, agli obiettivi "strategici" si precisa che è stato assicurato il pieno rispetto dei termini stabiliti dalla legge per quanto concerne le ritenute gestite in partita di giro. Si ricorda, però, che i versamenti relativi al mese di marzo sono stati quietanzati con ritardo dalla Banca d'Italia a causa della tardiva trasmissione effettuata all'IGEPA, nonostante il pieno rispetto da parte dell'Istituto dei termini stabiliti per l'invio del suddetto Ispettorato delle ritenute gestite in partita di giro. Tale questione è stata posta all'attenzione dell'Agenzia delle Entrate da parte della Ragioneria Generale dello Stato e, al momento, si è in attesa di riscontro, fermo restando che anche il Collegio dei Revisori ha già espressamente riconosciuto (cfr verbale n. 89 del 06/07/2006) la correttezza del comportamento dell'Istituto. Naturalmente in occasione delle verifiche trimestrali effettuate dai revisori nel corso del 2006 (gennaio, aprile, luglio e novembre) è stato riscontrato sia il rispetto dei suddetti termini di versamento che la quadratura in contabilità generale dei conti di debito sui quali afferiscono le ritenute in parola. È opportuno sottolineare che tale quadratura viene effettuata con cadenza mensile a seguito del versamento dovuto all'Erario e agli enti previdenziali.

Non ha, infine, presentato problemi l'attività di raccolta dei 730/2006 e la relativa assistenza fiscale prestata, dal personale incaricato; tanto è vero che non si sono riscontrati disguidi o ritardi nella consegna dei modelli presentati a Service Personale Tesoro, né nella

contabilizzazione delle relative risultanze nei cedolini. Si precisa, inoltre, che sono state presentate ben 1068 dichiarazioni di cui 125 congiunte.

Si fa presente che l'Ente, già nel corso dell'esercizio 2005, ha gestito sotto il profilo amministrativo-contabile le convenzioni con il fine di conciliare il rispetto dei principi della competenza finanziaria e di contabilità economica come sanciti dal DPR n. 97/2003, e il rispetto degli obblighi contrattuali imposti dalla convenzione. Si sottolinea che, ormai, gran parte delle convenzioni sottoscritte hanno sempre più la forma e la sostanza di contratti dove l'Istituto deve agire con strumenti di diritto privato e di contabilità generale, mentre va sempre più perdendosi la forma della convenzione con cui l'Istituto ha ricevuto in passato i finanziamenti in una unica soluzione alla firma dell'atto per lo svolgimento di uno specifico progetto. È stato, infatti, verificato da questa Direzione Amministrativa che l'Istituto si trova sempre più nella posizione di essere assoggettato a una serie di condizioni contrattuali, che hanno un notevole impatto sia sulla gestione del contributo che sulla responsabilità dei dirigenti dell'Ente.

Si evidenzia che l'innovazione operata nel corso dell'anno 2005 ha avuto continuità nel corso di tutto l'anno 2006 e ha riguardato sia l'aspetto contabile (con l'introduzione della gestione pluriennale dei contributi previsti dalla convenzione firmata, per cercare di rispettare il principio di competenza finanziaria ed economica), sia l'aspetto amministrativo attraverso la presentazione di proposte al Consiglio di Amministrazione di documenti costituenti linee guida per essere di supporto ai ricercatori dell'Ente nella partecipazione ad importanti programmi di finanziamento.

Si rappresenta, infine, che l'Ente si propone di continuare ad innovare la suddetta gestione per cercare di realizzare la piena rispondenza della gestione delle convenzioni alla normativa contabile di riferimento; di avere sempre di più a disposizione degli strumenti operativi che consentano di adempiere tutti gli obblighi cui l'Istituto viene assoggettato con la firma della convenzione e, in ultimo, di acquisire i dati contabili organizzativi in modo tale da consentire lo sviluppo di una contabilità anche analitica che sia di supporto a tutta la struttura dell'Ente.

L'anno 2006 è stato caratterizzato da alcune importanti modifiche normative e, forse, da ancor più significative messe a regime di novità già introdotte nel corso dell'anno precedente. Tra le prime, la riformulazione dell'art. 7, comma 6 del DL.vo. n. 165/2001 ad opera del c.d. decreto Bersani - Visco, e la conseguente più stringente apposizione di vincoli e paletti nell'attribuzione di incarichi da parte di pubbliche amministrazioni, requisiti in verità già da tempo soddisfatti dall'iter procedimentale messo in atto da questo Istituto.

In relazione al secondo aspetto, giova ricordare la sempre maggiore importanza assunta dalla informatizzazione dei dati previdenziali INPS, la cui corretta gestione permetterà – entro tempi presumibilmente non biblici – ad ogni incaricato, la conoscenza in tempo reale della propria – e complessiva, cioè non limitata ad esempio agli anni più recenti – posizione previdenziale.

Il flusso informativo di cui sopra, inoltre, assume oggi importanza ancora maggiore in considerazione del fatto che, a decorrere dal periodo d'imposta 2005, l'attestazione delle singole operazioni di mensilizzazione dei dati previdenziali deve risultare contenuta anche nel certificato unico dei redditi (CUD) che viene rilasciato dall'ISS in qualità di sostituto d'imposta e che, per l'appunto, è stato quest'anno fornito completo anche per questo importante, e obbligatorio, aspetto.

Particolare cura è stata rivolta al profilo fiscale e previdenziale delle collaborazioni coordinate e continuative, con l'applicazione di alcuni importanti meccanismi di determinazione dell'imposta che vengono compiutamente in appresso indicati.

Deduzione fiscale per oneri familiari (art. 12 DPR n. 917/1986): il nuovo sistema degli "sconti" familiari, correlato al livello reddituale, non riduce più l'Irpef lorda come nel sistema precedentemente in vigore, ma abbatte direttamente l'imponibile; l'applicazione di tale novità

ha richiesto una non lieve modifica del sistema contabile informatizzato, con numerosi controlli manuali *random* per testarne la correttezza e affidabilità.

Applicazione della deduzione per assicurare la progressività dell'imposta (c.d. no tax area): come sottolineato nella precedente relazione annuale, la modifica del sistema informativo di gestione paghe ha permesso di effettuare – nel mese di dicembre 2006 – operazioni di conguaglio con risultati decisamente meno onerosi per i collaboratori coordinati e continuativi che hanno visto, in linea di massima, effettuato il prelievo Irpef in maniera decisamente più graduale e proporzionata nel corso dell'intero anno 2006.

Redditi derivanti da attività lavorativa occasionale e contributi assicurativi: previsto dall'art. 44, comma 2, L. n. 326/2003, il relativo obbligo di trattenuta e successivo versamento dei contributi a fronte degli emolumenti superiori a € 5.000 ha pure costituito impegno non indifferente per l'Ufficio: e questo non tanto per il numero, relativamente esiguo, dei compensi "trattati", quanto per le procedure connesse a tale compito, quale redazione di particolare modulistica, inserimento di appositi codici ai fini dell'invio dei dati previdenziali all'Inps, emissione delle certificazioni reddituali ecc.

Da ultimo, l'anno appena trascorso ha visto la prima applicazione delle disposizioni regolamentari concernenti l'attribuzione di borse di studio a giovani laureati, con rilevante produzione di circolari interne volte a fornire direttive e linee di pratica attuazione del non semplice iter deliberativo in ordine alle medesime (iniziativa da parte del singolo Dipartimento – istruttoria amministrativo/contabile – parere del Comitato Scientifico – delibera del Consiglio di Amministrazione – pubblicazione del bando sulla Gazzetta Ufficiale – selezione e assegnazione). Naturalmente, oltre a tale aspetto "normativo" gli Uffici amministrativi hanno dedicato particolare cura alla gestione contabile delle borse attivate – e, con effetti prenotativi, anche di quelle in corso di perfezionamento – nonché, naturalmente, al pagamento degli emolumenti previsti con le relative trattenute, essendo le borse di studio erogate dall'Istituto soggette allo stesso regime fiscale previsto per i collaboratori coordinati e continuativi.

Una particolare attenzione "contabile" è stata infine prestata alla corretta imputazione – sui vari progetti e convenzioni di ricerca – delle spese da sostenere per l'attivazione di rapporti di lavoro subordinato a tempo determinato.

Più in generale, e come indispensabile presupposto della cospicua attività espletata nei termini riassuntivi sopra indicati, si evidenzia come nel corso dell'anno 2006 gli Uffici competenti abbiano conseguito un notevole grado di autonomia nella gestione dei diversi e complessi sistemi informativi utilizzati con il risultato di rendere sempre più celere ed efficace il compito affidato di trattamento economico, fiscale e previdenziale delle categorie lavorative sopra indicate.

Nel corso dell'anno 2006, la Direzione Centrale ha collaborato con i ricercatori nella formalizzazione della stipula degli accordi, convenzioni e contratti ai sensi dell'art. 2 punto b) del DPR 70/2001.

In particolare, della tipologia suddetta, si è provveduto alla stipula di n. 162 nell'anno 2006 e n. 64 nei primi tre mesi dell'anno 2007.

Oltre alla stipula delle convenzioni, si gestisce la contabilità di tutte le convenzioni stipulate in anni antecedenti al 2006 ma ancora contabilmente chiuse per un totale di circa 500 convenzioni.

Inoltre si è provveduto alla gestione del finanziamento erogato nell'ambito della collaborazione Italia - Usa ai sensi della legge 27 dicembre 2002 n. 289, della ricerca corrente e finalizzata.

La Direzione degli Affari Amministrativi, così come era stato previsto nel documento allegato al bilancio di previsione per l'anno 2006, ha predisposto, nel febbraio 2006, un documento contenente alcuni nuovi criteri per la predisposizione dei piani economici relativi

alle convenzioni nell'intento di iniziare un più stretto monitoraggio sulla problematica del continuo aumento del costo del personale, considerando che i contributi suddetti rappresentano ormai la seconda fonte di finanziamento del bilancio dell'Istituto.

A tale proposito si intende ricordare che fino al dicembre 2005 i contributi derivanti da convenzioni sono stati interamente destinati in spesa per coprire i costi diretti aggiuntivi derivanti dallo sviluppo della ricerca commissionata. L'Istituto, contestualmente, ha provveduto solo a recuperare una quota di costi indiretti, pari al 10-15% del totale dei costi sostenuti, che sono stati considerati "ricavi" da destinare successivamente alla copertura di altri costi non direttamente legati alla realizzazione del progetto.

Premesso quanto sopra, e specificando che almeno il 70% dei contributi suddetti sono utilizzati dai responsabili scientifici per coprire costi di personale diviso tra contratti a tempo determinato, collaborazioni coordinate e continuative, borse di studio, si è ritenuto indispensabile iniziare a quantificare il costo totale della commessa (*full cost*) chiedendo ai vari responsabili scientifici di indicare oltre ai costi diretti aggiuntivi derivanti dallo sviluppo della commessa, anche la quota di costi diretti riferiti alla stessa già a carico dell'Istituto. Dovendo iniziare a creare una mentalità economica, la Direzione Amministrativa, al momento, si limita a considerare la quota di costi diretti rappresentati:

- dalle ore/uomo del personale a tempo indeterminato e determinato (compreso il personale della struttura amministrativa), che collabora alla ricerca;
- dalla quota di utilizzo delle attrezzature già presenti nel Dipartimento.

Il documento di cui sopra è stato presentato in una serie di riunioni realizzate in ciascun Dipartimento e Centro e attualmente utilizzato per rappresentare le convenzioni con enti esterni al Consiglio di Amministrazione.

Per cercare di supportare al meglio l'attività di ricerca, si è proceduto alla formazione del proprio personale sulle regole di partecipazione dell'Istituto al VII Programma Quadro di Ricerca e Sviluppo della Commissione Europea che rappresenterà, per il prossimo quinquennio, una delle maggiori fonti di finanziamento alla ricerca scientifica offerte ai ricercatori.

Il personale suddetto è stato quindi di supporto nella stesura delle richieste di finanziamento presentate dai vari ricercatori dell'ISS durante il primo *call for proposal*. Ovviamente l'attività continuerà per tutto il periodo.

La stessa attività viene svolta per tutte le tipologie di finanziamento rese disponibili da enti nazionali e internazionali.

Tra le attività realizzate nei primi mesi dell'anno 2007, vi è quella della stesura della prima bozza di regolamento per l'applicazione di quanto previsto dall'art. 19 della legge 16 gennaio 2003, n. 3 e dell'art. 19 del CCNL del comparto ricerca che definisce i principi per l'utilizzo di una quota dei contributi ricevuti da enti esterni per l'esecuzione di progetti di ricerca per il pagamento del personale che direttamente collabora alla ricerca.

Si è dovuto tener conto, nella stesura della bozza di regolamento, anche della compatibilità di questa gestione con gli obblighi contrattuali imposti dagli enti finanziatori che l'Istituto assume attraverso la firma del contratto. Infine, ma non ultimo problema che è stato affrontato, è la possibilità di adempiere all'art. 66 del DPR 11 luglio 1980, n. 382 rispetto al fatto che è ormai noto che una quota dei contributi derivanti da enti esterni sono utilizzati per coprire le numerose esigenze finanziarie del bilancio dell'Istituto.

Nel corso dell'anno 2006, e fino alla data odierna, relativamente all'anno 2007 l'Amministrazione, per il tramite del competente Ufficio Amministrativo, ha provveduto alla stipula dei seguenti contratti:

- Affidamento del servizio di bar per la sede distaccata dell'Istituto
- Affidamento dell'incarico di sorveglianza medica in materia di radioprotezione, ai sensi del DL.vo n. 230/1995 e successive modifiche



- Affidamento dell'incarico di sorveglianza fisica in materia di radioprotezione, ai sensi del DL.vo n. 230/1995 e successive modifiche
- Interventi di manutenzione dei locali del Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze Ed. 20 – Liv. C
- Contratto per la fornitura di n. 2 citofluorimetri e accessori nell'ambito del programma regionale di lotta all'AIDS in Uganda, Rwanda e Burundi
- Servizio di smaltimento dei rifiuti speciali e di quelli pericolosi, ad esclusione dei rifiuti speciali sanitari a rischio infettivo così come classificati dal DL.gvo 05/02/1997 n. 22 e successive modifiche e integrazioni
- Affidamento del servizio di manutenzione ordinaria degli impianti elevatori
- Acquisizione di risorse elettroniche bibliografiche pubblicate da Proquest Information and Learning per le attività di ricerca nell'ambito della convenzione dal titolo "sistema Bibliosan"

Vanno segnalate, proprio con riferimento all'attività contrattuale svolta dall'Ente, le significative e rilevanti modifiche apportate dal DL.vo 12 aprile 2006, n. 163 (Codice dei contratti pubblici relativi a lavori, servizi e forniture in attuazione delle direttive 2004/17/CE e 2004/18/CE, pubblicato sulla GU n. 100 del 02/05/2006 - Suppl. Ordinario n. 107).

Tale normativa ha determinato delle indubbe ripercussioni sullo svolgimento dell'attività contrattuale dell'Ente, nella sua qualità di "stazione appaltante", intervenendo sugli istituti di maggiore rilevanza in materia di appalti, realizzando l'accorpamento (di cui, *ictu oculi*, non può non individuarsi la portata innovativa), in un unico *corpus* normativo, della disciplina contrattuale afferente ai servizi, forniture e lavori.

Relativamente all'attività contrattuale da svolgere nel corso dell'anno 2007, si procederà alla predisposizione delle procedure relative ai contratti che nel corso di tale anno avranno scadenza, ove l'Amministrazione non eserciti (nel caso in cui la relativa facoltà sia contrattualmente prevista) la facoltà di procedere al rinnovo del contratto in scadenza, disciplinato secondo la normativa previgente alla introduzione del DL.vo n. 163/2006.

Si procederà, altresì, alla indizione di nuove procedure di gara, laddove se ne ravvisi la necessità, al fine di assicurare la esecuzione di lavori o servizi, ovvero di garantire l'approvvigionamento di beni necessari per il funzionamento dell'Ente.

Con riferimento allo svolgimento dei c.d. acquisti "in economia", la stessa attività risulta disciplinata dal DPR n. 384/2001, nonché da quanto previsto dal Capo X del Decreto 30 gennaio 2003 recante il "Regolamento concernente la disciplina amministrativa contabile dell'Istituto Superiore di sanità".

A tal proposito si segnala come il competente Ufficio Amministrativo abbia proceduto, nel corso dell'anno 2006, e, provvederà anche per l'anno 2007, ad assicurare, nel rispetto dei limiti di spesa individuati dalla normativa sopra citata (Euro 130.000,00 – IVA esclusa) l'approvvigionamento dei beni, nonché l'espletamento dei servizi necessari per il funzionamento dell'Istituto.

Occorre segnalare, per completezza di informazione, come nella materia *de qua* l'Amministrazione abbia, da tempo, fatto ricorso alle convenzioni stipulate dalla CONSIP S.p.A., in ossequio alla iniziale vincolatività, e, successivamente, opportunità, di acquisire beni e servizi mediante l'adesione a convenzioni stipulate dalla stessa CONSIP.

Attualmente, e per citare l'ultimo intervento normativo in ordine cronologico, nella materia *de qua*, la Legge 27 dicembre 2006, n. 296 (Legge Finanziaria 2007), all'art. 1, comma 449, ha previsto l'obbligatorietà del ricorso alle convenzioni CONSIP per talune tipologie di beni e servizi, e l'utilizzo dei parametri "prezzo-qualità" come limiti massimi per la stipulazione dei

contratti, per le amministrazioni non annoverabili nelle “amministrazioni statali centrali e periferiche” di cui alla prima parte del citato art. 1, comma 449.

A tale riguardo si segnala come l’adesione alle citate convenzioni abbia consentito – a titolo di esempio – il noleggio dei fotocopiatori per l’Istituto, il noleggio ovvero l’acquisto di Personal Computer, o il noleggio/acquisto di autoveicoli di servizio.

A ciò si aggiunga che, conformemente a quanto disposto dal DPR n. 101/2002, l’Amministrazione ha proceduto a dare un significativo impulso al c.d. “mercato elettronico” della P.A., garantendo – attraverso l’utilizzo di tale innovativo strumento di approvvigionamento di beni e servizi – la fornitura di materiale di cancelleria.

Analoga iniziativa è stata assunta in ordine all’acquisto di materiale informatico di varia natura (stampanti, cartucce e toner per stampanti già in dotazione, Personal Computer, monitor ecc.), rispetto al quale la relativa acquisizione tramite il mercato elettronico consente almeno due significativi vantaggi:

- il prezzo di vendita sicuramente più basso, rispetto al normale prezzo di mercato (soprattutto allorquando il richiedente decida di procedere con quella che tecnicamente viene definita “richiesta di offerta”);
- uno snellimento delle procedure amministrative deputate all’acquisto di tali prodotti, che rinviengono, nello strumento informatico, un mezzo in grado di ridurre i tempi di attesa e le procedure volte alla esecuzione dell’ordine del prodotto richiesto.

Tanto premesso, e anche alla luce del buon esito del ricorso allo strumento del mercato elettronico, rispetto al quale, a rigore, può dirsi conclusa la fase di “sperimentazione”, si conta nel corso del 2007 di dare una ulteriore implementazione nel ricorso a tale procedura di acquisto, garantendone la fruizione anche ai Dipartimenti, nella loro qualità di CRA e di soggetti in grado di procedere, in autonomia, all’acquisto di beni e servizi.

A tal fine si è già proceduto, e si procederà nei prossimi mesi, a realizzare specifici incontri tra i rappresentanti CONSIP, e il personale amministrativo dei Dipartimenti, al fine di fornire, nel dettaglio, tutte le informazioni e le istruzioni necessarie per lo svolgimento della corretta procedura volta all’acquisto del bene sul mercato elettronico della P.A.

**PARTE 3**  
**Progetti speciali**

PAGINA BIANCA

## 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 (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

Nell'ambito delle attività Italia – USA sulle Malattie Rare, si sono lanciate due *call for proposals* per finanziare progetti di ricerca sulle malattie rare.

Alla prima *call* lanciata nel 2005 numerose istituzioni italiane quali l'ISS, i principali IRCCS e altre istituzioni notoriamente coinvolte in questo settore hanno presentato progetti di ricerca (in totale 74) inerenti specifiche malattie rare proprie sia dell'infanzia che dell'adulto.

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

In particolare, i progetti riguardano:

- la messa a punto di strategie di prevenzione primaria di alcuni difetti congeniti rari (anencefalia, spina bifida, ecc.) mediante somministrazione di acido folico nel periodo periconcezionale;
- l'eziopatogenesi e quindi lo studio delle basi molecolari di varie malattie rare quali ad esempio le sindromi di Axenfeld-Rieger, Cornelia de Lange, DiGeorge, Noonan, la malattia di Marfan, il morbo di Whipple, le amiloidosi sistemiche primarie, tumori rari;

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

La seconda *call* è stata realizzata nel giugno-luglio 2006: le istituzioni italiane eleggibili (ISS, gli IRCCS e Mario Negri) hanno presentato numerosi progetti di ricerca sulle malattie rare per finanziamento (in totale 184).

È tuttora in fase di completamento il percorso di valutazione di questi progetti e successiva assegnazione dei finanziamenti.

### **Resoconto attività 2006**

Nell'ambito dell'Accordo di collaborazione Italia-USA, durante l'anno 2006 si è realizzata la maggior parte delle attività sperimentali dei progetti di ricerca inerenti l'eziopatogenesi, la diagnosi e il trattamento di specifiche malattie rare proprie dell'infanzia e dell'adulto.

Ciascun responsabile scientifico ha elaborato una relazione tecnico-scientifica in cui veniva illustrata nei dettagli lo svolgimento delle attività sperimentali e i principali risultati raggiunti.

Alcuni progetti hanno avuto tempi di sviluppo e realizzazione relativamente più lunghi rispetto al previsto e pertanto si è ritenuto opportuno realizzare un prolungamento delle attività.

I principali risultati della collaborazione Italia-USA sono stati presentati sia durante specifici Convegni scientifici che durante il Convegno Internazionale "*Rare Diseases and Orphan Drugs*" (ISS, 18-23 settembre 2006), cui hanno partecipato oltre numerosi ricercatori italiani anche il dr. S. Groft, direttore dell'*Office for Rare Diseases* (NIH, USA), quale principale partner della collaborazione Italia-USA, la dr. M. Haffner (*Orphan Drug*, FDA-USA), e molti ricercatori provenienti da numerosi Paesi europei ed extraeuropei.

### **Attività programmata 2007**

Nel corso del 2007 verranno completate le attività inerenti i progetti di ricerca inerenti la *call* 2005 e completate le attività di valutazione e finanziamento dei progetti che si riferiscono alla *call* 2006.

### **Oncologia**

- *La sieroproteomica per la diagnosi precoce delle neoplasie*

Lo studio dell'insieme delle proteine e delle loro reciproche interazioni ("proteomica") ha acquistato in questi anni un ruolo fondamentale nella ricerca oncologica. L'analisi proteomica è oggi possibile mediante nuove metodiche di spettrometria di massa, messe a

punto dal gruppo statunitense di L. Liotta ed E. Petricoin presso i *National Institutes of Health* e utilizzate con successo per valutare le modifiche del corredo proteico nel siero di pazienti affetti da neoplasie, specificamente nei tumori dell'ovaio. Questo corredo proteico, confrontato con quello di soggetti sani, ha rivelato interessanti differenze che hanno aperto la strada all'identificazione di nuovi marcatori precoci di malignità oncologica ed eventualmente nuovi bersagli terapeutici. Le informazioni derivate dalla sieroproteomica applicata ai tumori umani può consentire di individuare dei *pattern* predittivi per la diagnosi precoce e il trattamento personalizzato dei tumori. Il programma Italia-USA di Oncoproteomica si propone di applicare tali metodiche ad alcune neoplasie molto diffuse, mettendo in stretta collaborazione il gruppo statunitense di Liotta-Petricoin e i principali IRCCS e Centri Oncologici di ricerca italiani, coordinati dall'ISS. Il programma prevede la raccolta di circa 11.000 sieri corredati da schede anamnestiche e di informazioni emato-chimiche provenienti da pazienti affetti da tumori della mammella, colon, ovaio, polmone, prostata, fegato, leucemie e da soggetti sani.

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

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

– *Progetto cellule staminali e terapie cellulari rigenerative*

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

## **Resoconto attività 2006**

– *Oncoproteomica: sieroproteomica per la diagnosi precoce dei tumori solidi (in particolare, cancro della mammella, del polmone e dell'ovaio)*

Sono state ulteriormente approfonditi gli studi multicentrici già avviati nel primo anno di attività. In particolare sono state sviluppate due linee di ricerca.

- La prima, svolta in collaborazione tra l'NCI, l'ISS e l'Università di Padova, è stata focalizzata sulla sieroproteomica del carcinoma della mammella di stadio I. Mediante

spettrometria di massa Seldi-Tof/Q-Star Plus sono stati individuati cinque picchi proteici differenziali rispetto ai controlli normali. In un successivo studio *blind* su > 100 pazienti, la sensibilità e la specificità del *pattern* proteico individuato è stata > 80-90%; e quindi migliore di quella ottenuta mediante mammografia.

- La seconda linea di ricerca ha consentito la raccolta, in meno di un anno, di > 2200 sieri da parte dei principali IRCCS e di altri Centri oncologici, relativamente alle neoplasie prescelte (mammella, colon, polmone, ovaio, epatocarcinoma, leucemie acute). La raccolta è stata effettuata secondo modalità rigorosamente controllate, validate mediante controllo di qualità da parte di enti non partecipanti al Programma. Si prevede la raccolta di ~ 6000-9000 sieri, ciascuno corredato da schede dettagliate dei relativi dati clinici-laboratoristici. Questi dati sono raccolti in un database allestito presso l'ISS, accessibile ai Centri partecipanti. Continuano ad essere spediti gruppi di sieri, dai Centri alla Biobanca di Milano, e quindi all'NCI. Inoltre, per favorire lo sviluppo del Programma Oncoproteomica, sono state varate le *Fellowships* di otto ricercatori italiani, indicati dai Centri Oncologici partecipanti, da utilizzare per il primo anno presso l'NCI e per il secondo presso l'Istituto di appartenenza.

– *Micro-RNA (miR) e sequenze antisense: la nuova frontiera oncologica della diagnostica e della bioterapia molecolare*

Il proseguimento degli studi nell'ambito dei diversi sottoprogetti ha confermato appieno la straordinaria importanza di questa famiglia di "piccoli RNA non codificanti", sia a livello di indagini di base sia come prospettive cliniche oncologiche, a carattere diagnostico e terapeutico.

In questa sede, è possibile menzionare solo alcuni dei risultati ottenuti.

Vanno segnalati gli studi di C. Croce *et coll.* che, mediante studi di *gene profiling*, hanno identificato numerose alterazioni nelle sequenze o nel livello di espressione di microRNA correlabili all'insorgenza e alla progressione neoplastica. Questi risultati sono di potenziale utilizzo diagnostico e prognostico nel breve-medio termine.

Numerosi studi sono stati effettuati presso l'ISS. In particolare è stato dimostrato, *in vitro* e *in vivo*, il fondamentale ruolo del miR-133 nell'ipertrofia cardiaca. Inoltre è stato evidenziato il ruolo funzionale di diversi microRNA in tumori di diversa origine: es. i miR-221 e -222 che sono espressi costitutivamente nel melanoma, il *cluster* dei miR-15a-16-1, la cui delezione è associata al carcinoma della prostata, o il *cluster* dei miR-17-92 o il miR-155 che sono amplificati in diversi tipi di leucemie e linfomi. Il trattamento con inibitori dell'espressione dei miR ad attività tumorigenica, quali ad esempio i miR-221 e -222 nei melanomi, mediante l'uso di una nuova classe di oligonucleotidi chimicamente modificati e veicolati da molecole di colesterolo cosiddetti "antagomir" ha già dato risultati molto incoraggianti *in vitro*. La prospettiva di un utilizzo terapeutico di queste molecole antisense, tra l'altro assai maneggevoli e pressoché sprovviste di tossicità, è quindi aperta. Allo stesso modo sarà oggetto di studio la riespressione di miR con funzioni di geni soppressori.

I risultati ottenuti hanno già portato alla pubblicazione di lavori su riviste internazionali.

### Attività programmata 2007

– *La sieroproteomica per la diagnosi precoce delle neoplasie*

- Nel corso del 2007 si procederà all'ulteriore raccolta di sieri e di schede da parte dei Centri, con relativo stoccaggio e spedizione dei sieri alla Biobanca dell'Ospedale Maggiore di Milano e immissione delle schede nel database da parte del Coordinamento.



- Verranno inoltre curate le spedizioni di campioni in USA dove verranno analizzate nel centro di spettrometria di massa del NCI di Bethesda e della *George Mason University*. Presso tali centri verranno continuate le analisi di spettrometria di massa dei sieri del Progetto Pilota, confrontati con i sieri da soggetti sani, per identificare un *pattern* di proteine che differenziano i soggetti neoplastici da quelli sani e saranno iniziati gli studi di validazione dei progetti iniziati nel 2006.
- Verrà coordinata l'attività di raccolta sieri e schede cliniche per lo studio multicentrico di sieroproteomica sul carcinoma della prostata.
- *I microRNA: la nuova frontiera dell'oncologia*  
Gli obiettivi specifici di questo programma di ricerca per il 2007 sono:
  - la caratterizzazione del *pattern* di espressione di miRNA e RNA antisenso in nuovi modelli di cellule normali e neoplastiche, anche allo scopo di identificare eventuali anomalie associabili a tumori diversi;
  - un approfondimento volto a una maggiore comprensione del ruolo dei miRNA nella trasformazione e nella progressione neoplastica;
  - l'applicazione *in vivo* in modelli animali dei risultati ottenuti sulla regolazione dell'espressione e della funzione dei microRNA. Il programma è basato su una solida ed efficace collaborazione tra gruppi di ricerca negli USA (laboratori TJU ed NCI) e in Italia (ISS, laboratori afferenti al *network* di IRCCS oncologici definito come "Alleanza contro il Cancro").

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

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

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

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

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

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

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

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

- Test diagnostici sicuri e affidabili sul campo e in laboratorio
- Farmaci innovativi
- La preparazione laboratoristica ad un eventuale attacco
- La sinergia fra i migliori gruppi di ricerca italiana e americana impegnati nel settore o reclutati *ex novo* potrà costituire il valore aggiunto per la rapida generazione di nuovi strumenti. La collaborazione pubblico-privato con meccanismi di cofinanziamento è anche da ritenersi fondamentale, con l'individuazione e la generazione di piattaforme e reti integrate di validazione diagnostica e *high-throughput screening* di nuovi prodotti terapeutici nonché per la generazione di vaccini e anticorpi terapeutici.

### **Resoconto attività 2006**

Il Progetto Antrace è organizzato in otto linee di ricerca dirette ognuna da ricercatori italiani che appartengono sia all'ISS e altri Istituti di ricerca sanitaria, sia a varie università italiane.

Le linee di ricerca sono:

- antrace umano: diagnosi e tipizzazione molecolare
- tossine, anticorpi antigenizzati e vaccini
- diagnosi dell'antrace veterinaria in modelli sperimentali
- sorveglianza dell'antrace veterinario
- antrace e ricerca nel campo biomilitare
- anticorpi antitossine e peptidi per immunoterapia dell'antrace
- peptidi mimetici per la terapia dell'antrace
- tossine dell'antrace: meccanismi d'azione.

Nel primo anno di attività, il Progetto ha cominciato con la pianificazione, l'integrazione e ogni specifica attività di ricerca in ognuna delle quali ci sono stati progressi significativi, esemplificati dalle pubblicazioni scientifiche in riviste qualificate, partecipazioni e incontri nazionali e internazionali e attività di formazione.

In particolare è stato messo a punto un complesso sistema di tipizzazione degli isolati italiani di *Bacillus anthracis* confrontato con database internazionale.

Inoltre sono state validate tecniche qualitative in *real time* PCR e sono stati fatti notevoli progressi nella conoscenza dell'attività delle tossine di antrace e della possibilità di neutralizzarne l'azione attraverso anticorpi e frammenti anticorpali (alcuni dei quali brevettati).

### **Attività programmata 2007**

La ricerca proseguirà lungo tutte le linee e gli obiettivi del Programma, mirando in particolare all'ottenimento dei seguenti prodotti:

- la generazione di tecnologie per la tipizzazione molecolare di ceppi italiani e internazionali di antrace proveniente da varie regioni europee con la formulazione di un possibile albero genealogico;
- un raffinamento delle ricerche di diagnosi rapida di *Bacillus anthracis* da campioni biologici, soprattutto con lo scopo di ottenere metodologie *user-friendly* per il laboratorio microbiologico di I e II livello;
- la generazione di peptidi e frammenti anticorpali capaci di neutralizzare il complesso tossico dell'antrace. In quest'ottica, sono assai promettenti e da sviluppare alcuni prodotti tetramerici neutralizzanti già ottenuti nel primo periodo di ricerca
- uso di anticorpi e frammenti neutralizzanti, le tossine dell'antrace in modelli animali.

La riapprovazione e il rifinanziamento del Progetto Antrace nell'ambito dei progetti Italia-Usa costituisce un'ottima base per il raggiungimento degli obiettivi attesi. La ricerca è stata anche ampliata alle indagini su batteri possibili agenti di bioterrorismo quali Francisella e Yersinia.

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

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

Nell'ambito di tale collaborazione è stato individuato, valutato e deliberato, da parte del Comitato Scientifico dell'ISS, il finanziamento di circa 70 progetti che verranno portati avanti nelle varie strutture dipartimentali di Ambiente e connessa prevenzione primaria, Biologia cellulare e neuroscienze, Ematologia, oncologia e medicina molecolare, Farmaco, Malattie infettive, parassitarie ed immunomediata, Sanità alimentare ed animale, Tecnologie e salute e nel Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute insieme agli Istituti degli NIH di seguito elencati: *National Cancer Institute; National Institute of Allergy and Infectious Diseases; National Institute of Environmental Health Sciences; National Institute for Alcohol abuse and Alcoholism; National Institute of Neurological Disorders and Stroke; National Institute on Drug Abuse; National Institute of Mental Health; National Institute of Child Health and Human Development; Department of Transfusion Medicine; National Heart, Lung and Blood Institute; National Eye Institute; National Human Genome Research Institute; National Institute of Aging; National Center for Complementary and Alternative Medicine; National Center for Medical Rehabilitation Research.*

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

Nel corso del 2006 si è tenuto in ISS un convegno dal titolo “*ISS/NIH Collaboration Programme. 2006 Meeting*” durante il quale sono stati comunicati i risultati conseguiti nell’ambito della collaborazione Italia/USA e più in particolare tra l’ISS e i *National Institutes of Health*. Tale convegno ha visto la partecipazione anche dei partner americani e ha riscosso grande successo, per questo motivo sono state raccolte le sintesi degli interventi dei relatori che saranno pubblicate nella serie dei Rapporti ISTISAN a cura dell’ISS.

## **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 Novartis (ex Chiron Corporation) un accordo scientifico finalizzato allo sviluppo di vaccini di seconda generazione contro l’HIV/AIDS comprendenti Tat in associazione ad altri antigeni di HIV. Obiettivo dell’accordo, finanziato pariteticamente dal Ministero della Salute e da Novartis, 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 Novartis 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. Novartis sta concludendo la fase I della sperimentazione clinica di un vaccino preventivo basato sulla molecola trimerica  $\Delta V2$  Env, un immunogeno di nuova concezione in grado di indurre anticorpi neutralizzanti *cross-clade* grazie ad una migliorata esposizione del dominio responsabile del riconoscimento dei co-recettori per HIV (Env V3 loop).

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

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

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

### **Resoconto attività 2006**

Scopo dell'accordo ratificato nel 2002 tra l'ISS e Novartis (ex Chiron Corporation) è lo sviluppo di un vaccino innovativo rappresentato dall'associazione del vaccino ISS (Tat), con il vaccino Novartis ( $\Delta V2$  Env), entrambi in fase avanzata di sperimentazione clinica. Il programma scientifico è articolato nei seguenti cinque obiettivi.

#### *1) Produzione di antigeni e di sistemi di veicolazione*

L'ISS ha prodotto e validato nuovi lotti della proteina Tat di HIV-1 (biologicamente attiva) e di un suo mutante (Tatcys22), privo di attività transattivante. Novartis ha prodotto antigeni strutturali virali di HIV-1, tra cui Gag (DNA e proteina),  $\Delta V2$  Env (DNA, proteina e peptidi), la proteina Gag di SIV, e gli adiuvanti di sua proprietà (MF59 e LT-K63).

#### *2) Sfruttamento di Tat come adiuvante per Env e/o Gag e identificazione delle formulazioni appropriate per gli antigeni combinati*

Cellule dendritiche (DCs) derivate da monociti del sangue periferico (MDDCs) sono state utilizzate per studiare l'*uptake* di Tat da solo o in combinazione con Env o Gag e la loro attivazione in risposta a Tat. I risultati indicano che non c'è interferenza quando Tat è associato a Gag o ad Env, né in termini di *uptake*, né per quanto concerne l'attivazione delle MDDCs da Tat. Nel corso di questi studi si è evidenziato che Tat e  $\Delta V2$  Env formano un complesso che entra nelle MDDCs mediante il *pathway* di entrata di Tat. Studi volti a chiarire la rilevanza biologica di questo dato sono programmati per il 2007. Nell'ambito degli studi volti a caratterizzare l'adiuvanza di Tat su DCs abbiamo dimostrato: i) che Tat induce in MDDCs IL-23, implicata nel mantenimento ed espansione di T *helper* denominati Th17 e importanti nelle risposte secondarie e ii) che Tat induce la maturazione anche di DCs primarie (sia mieloidi che plasmocitoidi) corroborando la rilevanza biologica del dato ottenuto con MDDCs.

#### *3) Studi preclinici sul vaccino somministrato nel modello murino per via parenterale e mucosale*

Nel 2006 sono stati condotti due studi di vaccinazione mucosale per via intranasale (IN). Il primo ha valutato l'attività di diversi adiuvanti nel corso di vaccinazione con la proteina Tat e sebbene la proteina da sola sia immunogenica, l'associazione con ciascuno dei cinque diversi adiuvanti mucosali (a parte l'LT-K63 tutti di nuova generazione) utilizzati per la comparazione ne aumenta in vario grado l'immunogenicità e modula la polarizzazione Th1/Th2.

Il secondo studio ha valutato l'associazione di Tat con altri antigeni virali, in particolare il  $\Delta V2$  Env, e il Gag di SIV, utilizzando come adiuvante l'LT-K63. Tutte le combinazioni sono risultate sicure e, seppur in vario grado, immunogeniche. In particolare, è stata confermata l'adiuvanza di Tat anche dopo somministrazione mucosale.

#### *4) Sperimentazioni precliniche sull'efficacia del vaccino somministrato per via sistemica e mucosale in primati non umani*

La vaccinazione per via sottocutanea (SC) di scimmie cynomolgus con Tat e  $\Delta V2$  Env insieme ad Alum è risultata superiore al  $\Delta V2$  Env da solo o associato al mutante Tatcys22 nell'induzione di anticorpi anti-Env, sia in termini quantitativi che qualitativi (attività

neutralizzante). Due *boost* IN con Tat e  $\Delta V2$  Env + LT-K63 sono risultati scarsamente immunogenici mentre il successivo *boost* SC con Alum ha di fatto richiamato risposte umorali e cellulari al vaccino prima del *challenge* intrarettale. Quest'ultimo è stato effettuato con 35 MID50 del virus R5-tropico SHIVSF162P4cy595 che nel frattempo era stato necessario preparare e titolare in nove macachi dopo inoculo per via intrarettale poiché lo SHIV89.6P inizialmente scelto è risultato resistente alla neutralizzazione da parte di anticorpi generati in corso di vaccinazione con  $\Delta V2$  Env, precludendo di fatto la possibilità di valutare l'efficacia del vaccino basato sull'associazione di Tat con  $\Delta V2$  Env.

Tre delle quattro scimmie vaccinate con Tat e  $\Delta V2$  Env, e due delle tre vaccinate con  $\Delta V2$  Env sono risultate protette (plasma viremia negativa), mentre la scimmia vaccinata con Tat e 2/3 controlli sono risultati infetti. Questi risultati sono stati confermati dalla conta dei linfociti CD4 nel sangue periferico e dalla valutazione della carica virale in biopsie linfonodali e della mucosa rettale.

Si è pertanto iniziato un nuovo protocollo con sei scimmie per gruppo per valutare l'immunogenicità e l'efficacia della vaccinazione con Tat e  $\Delta V2$  Env in cui ad un *priming* mucosale (IN, x3 con LT-K63) segue un richiamo sistemico (SC, x2 con Alum). Dopo il *priming* sono state rilevate risposte cellulari anti-Env e anti-Tat in quattro su sei e tre su sei scimmie, rispettivamente. La risposta anticorpale ha evidenziato la presenza di IgG e IgA contro Env in quattro su sei e tre su sei macachi, rispettivamente, mentre anticorpi contro Tat non sono stati rilevabili. Nel corso del 2007 verrà terminata l'immunizzazione e si procederà al *challenge* intrarettale con lo SHIVSF162P4cy595 per valutare l'efficacia protettiva del vaccino.

#### 5) Produzione GLP del candidato vaccinale selezionato per le sperimentazioni cliniche di fase I

La Novartis ha preparato entrambi i sottotipi B e C delle proteine di Env ( $\Delta V2$  Env) in condizioni di GMP e sono disponibili per test preclinici e clinici insieme con il candidato vaccinale Tat prodotto in condizioni di GMP.

### Attività programmata 2007

Per l'anno 2007 il programma continuerà, secondo gli obiettivi indicati nell'accordo, il cui scopo ultimo è l'ottenimento di un vaccino combinato contro l'HIV-1/AIDS. Ovviamente sono anche previsti nuovi studi volti a caratterizzare sia aspetti biochimici e molecolari dell'interazione fra Tat ed Env che studi virologici e immunologici volti a stabilire la rilevanza patogenetica nel corso dell'infezione primaria e nella fase cronica dell'interazione Tat/Env e ottenere informazioni rilevanti per lo sviluppo di un vaccino preventivo e terapeutico.

Verranno proseguiti gli studi volti a caratterizzare l'attività di adiuvanza di Tat su diversi tipi cellulari (monocitarie, dendritiche, endoteliali, NK, B, e T) a livello di immunità innata e adattativa (umorale e cellulare) in risposta all'immunizzazione con Tat ed Env.

Scopo ultimo è l'identificazione di risposte che correlino con un buon controllo dell'infezione, al fine di poterle riprodurre in corso di vaccinazione e dopo *challenge*.

Per quanto concerne gli studi preclinici, verrà concluso lo studio attualmente in corso (vedi sopra al punto 4) e uno nuovo verrà iniziato entro il 2007 in cui si valuterà l'immunogenicità e l'efficacia di una vaccinazione per via sistemica costituita da *priming* intradermico (due inoculi, senza adiuvante) seguito da *boost* SC (due inoculi, con Alum) con Tat e  $\Delta V2$  Env in quantità equimolari. Un protocollo identico di fase I verrà condotto nell'uomo e perciò consentirà di confrontare, pressoché in parallelo, la sicurezza e l'immunogenicità dello stesso vaccino in primati non umani e nell'uomo. Nella scimmia si procederà poi al *challenge* intrarettale con SHIVSF162P4cy595 per valutare l'immunità conferita della vaccinazione.

## **Accordo tra Italia Corea: prevenzione e trattamento di malattie infettive emergenti e riemergenti**

Negli anni 2005-2006 è stato siglato un accordo di collaborazione sulle emergenze infettivologiche, in particolare SARS e pandemia influenzale, con l'analogo Istituto di Sanità Pubblica Coreana, diretto dalla Dr.ssa Hael-Wol Cho.

### **Resoconto attività 2006**

Sono state effettuate visite da parte di due delegazioni di ricercatori coreani e scambiate idee sulle migliori strategie per combattere le emergenze infettive nei due Paesi.

### **Attività programmata 2007**

Il progetto è stato chiuso a dicembre 2006.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Le attività del progetto AVIP sono le seguenti:

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

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

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

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

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



## Resoconto attività 2006

Le attività del progetto AVIP svolte nel corso del 2006 sono state le seguenti:

- Sono stati continuati gli studi tendenti a valutare le risposte immuni in gruppi di scimmie immunizzate con Tat (wt e cys mutato) ± DV2Env di HIV-1. Tutte le scimmie alla 96a settimana sono state inoculate per via intrarettale con 35 MID50 di SHIVSF162P4 cresciuto e titolato in cynos. Nonostante che una delle scimmie di controllo non sia risultata infetta, nel loro insieme, i dati ottenuti (viremia non rilevabile) indicano l'efficacia protettiva di una vaccinazione con Tat-wt +DV2-Env e DV2-Env. Tale protezione risulta essere associata alla presenza di anticorpi neutralizzanti.
- In collaborazione con R. Le Grand (CEA, Francia) sono continuati gli studi *in vitro* e *in vivo* per la generazione di uno SHIV contenente Nef oltre a Rev, Tat, ed Env di HIV-1 da utilizzare come virus di *challenge* e per studi di patogenesi.
- Sono continuati gli studi per la standardizzazione del modello murino come modello in cui si possa verificare anche l'efficacia oltre che la immunogenicità di combinazione vaccinali. A tale riguardo, sono stati generati nuovi vettori erpetici (HSV-1).
- Produzione in GMP degli antigeni vaccinali, valutazione della tossicità, preparazione del dossier per l'approvazione del uso sull'uomo.
- Standardizzazione di test, scambio di SOPs, al fine di migliorare il rilevamento delle risposte immuni, training inter-laboratori di personale, trasferimento tecnologico, sono state le attività continuate nel 2006. A questo proposito è stato organizzato "AVIP Intensive Journal Club Week", 10-13 October 2006, presso "Institute of Medical Technology (IMT)", Università di Tampere, Tampere, Finlandia.
- Per alcune combinazioni vaccinali (HIV Tat clade B, MVA-HIV Nef clade B, Multi-HIV antigeni/epitopi clade B, HIV multigene clade B) trial clinici preventivi o terapeutici di fase sono stati completati, o continuati nel 2006 (HIV DV2 Env clade B, Multi-HIV antigeni/epitopi multiclade, HIV multigene clade A,B,C). Inoltre, si è continuato l'arruolamento e lo screening iniziato nel 2005, di persone in Sud Africa, come fase preparatoria di trial clinici.
- Sono stati condotti studi virologici (sottotipi di HIV) e immunologici focalizzati al riconoscimento *cross-clade* dei candidati vaccinali di AVIP preparatori a futuri trial clinici di fase II/III da condurre nei Paesi in via di sviluppo.
- Al fine di supportare tutte le attività di ricerca, sviluppo e dimostrazione di AVIP, i partecipanti hanno utilizzato la "European Vaccine against AIDS (EVA) Programme – Centralised Facility for AIDS Reagents (NIBSC, UK)" come banca centralizzata di reagenti standardizzati ad uso dei laboratori partecipanti.

Nel corso del 2006, nell'ambito del progetto AVIP sono stati fatti tre congressi:

- 9-10 marzo 2006 – *Report of the second year of activity and planning for the next 18 months of the AVIP Program* – ISS.
- 8-9 giugno 2006 meeting con la Dott.ssa Eftyhia Vardas, incentrato sulla conduzione di trial clinici in Africa – CNAIDS, ISS.
- 15-17 novembre 2006 – "Plenary Meeting and Steering Committee Meeting", ISS.

## Attività programmata 2007

Come continuazione del progetto precedente, ci proponiamo: i) di procedere con un *rechallenge* con virus eterologo delle medesime scimmie vaccinate e protette e della scimmia *naïve* risultata non infetta dopo il primo *challenge*. Questo ci permetterà di verificare l'ampiezza della immunità protettiva indotta dalla vaccinazione con Tat + DV2-Env e DV2-Env; se il

mantenimento di *pool(s)* di cellule memoria specifiche per gli antigeni vaccinali e la generazione di anticorpi neutralizzanti siano sufficienti a garantire la protezione dopo un nuovo contatto con il virus eterologo; ii) sulla base dei risultati ottenuti nel precedente protocollo, si intende iniziare in scimmie ad un nuovo protocollo di vaccinazione con Tat ± DV2Env di HIV-1; iii) generare di nuovi SHIV da utilizzare come *challenge* e/o per studi di patogenesi nell'ambito di vecchie e nuove collaborazioni internazionali.

Continuare gli studi per lo sviluppo di un modello murino di efficacia (terza generazione di vettori HSV-1, pseudotipi HIV-1).

Completare gli studi preclinici in diversi modelli animali (topi, conigli, scimmia) finalizzati (tossicità, immunogenicità) alla selezione della migliore formulazione e protocollo di immunizzazione dei quattro candidati vaccinali. Sulla base dei risultati dei trial preclinici, i candidati vaccinali saranno testati in trial clinici di fase I. Inoltre, i dati di efficacia, valutati in modelli preclinici (topo, scimmia) condotti parallelamente a trial clinici nell'uomo, rappresenteranno un ulteriore base di selezione di potenziali candidati vaccinali per le fasi cliniche avanzate (II/III). La decisione di procedere a trial clinici di fase II/III sarà fatta dopo il completamento dei trial di fase I. In generale, i candidati vaccinali capaci di indurre risposte immuni in una percentuale > 50% dei volontari arruolati nei trial saranno considerati eleggibili per trial clinici di fase avanzata. Perciò, le attività previste da AVIP per il 2007 sono:

- procedere alla produzione GMP dei candidati selezionati e quindi, completare tutti gli step necessari per l'approvazione del candidato vaccinale per l'uso nell'uomo, preparare protocolli per i trial clinici nell'uomo in Europa e in Africa;
- iniziare trial clinici con alcuni candidati vaccinali già in avanzata fase di sperimentazione nel modello della scimmia (HIV Tat + DV2 Env e HIV Nef + DV2 Env);
- continuare la fase di acquisizione e trasferimento di nuove tecnologie e condurre studi di verifica della capacità dei candidati selezionati di indurre risposte immuni (umorali e cellulari) capaci di riconoscere il più ampio spettro possibile di sottotipi virali presenti nei Paesi in via di sviluppo. Questo permetterà di condurre trial clinici di fase II/II nei Paesi in via di sviluppo;
- continuare la formazione di giovani ricercatori sia in Europa che nei Paesi in via di sviluppo tramite la "AVIP International School";
- continuare la partecipazione di "European Vaccine against AIDS (EVA) Programme – Centralised Facility for AIDS Reagents (NIBSC, UK)", provvedere alla distribuzione di reagenti comuni sviluppati e testati da una unica fonte e la preparazione delle S.O.P. per la standardizzazione della conduzione dei trial e delle analisi di laboratorio tra i vari siti nei vari Paesi coinvolti.
- per garantire alti livelli di qualità intra- e inter-centro, tutte le valutazioni cliniche e le procedure di laboratorio, come pure i criteri di arruolamento dei volontari, si continuerà la loro armonizzazione secondo comuni pratiche di GCP/cGLP. I principali obiettivi di questa armonizzazione includono: i) definizione di SOPs; ii) trasferimento di tecnologie, iii) *training* e interscambio di personale tra i centri clinici e i laboratori centrali.

## Archivi sostanze e preparati pericolosi

Presso il Reparto "Inventario e caratterizzazione sostanze chimiche", viene svolta un'intensa attività nel campo delle sostanze e dei preparati chimici pericolosi. Nell'ambito di tali attività sono stati creati, e vengono regolarmente aggiornati, archivi informatizzati riguardanti aspetti specifici seguiti dal Reparto, che possono essere resi accessibili o a utenti selezionati (ad

esempio, i Centri Antiveleni nazionali per l'Archivio Preparati), o a tutti i cittadini, quale contributo ad una migliore conoscenza sui prodotti chimici utilizzati sia in ambiente professionale che domestico, e in un'ottica di sempre maggiore trasparenza sulle informazioni disponibili e non confidenziali.

L'Archivio Preparati Pericolosi è una banca dati informatizzata sui preparati pericolosi in base a quanto stabilito dall'art. 10 del DL.vo n. 285 del luglio 1998 riguardante la classificazione, l'imballaggio e l'etichettatura dei preparati pericolosi; riporta le composizioni chimiche complete dei preparati pericolosi presenti sul mercato nazionale; poiché contiene informazioni confidenziali è accessibile solo ai Centri Antiveleni accreditati dal Ministero della Salute. Le aziende produttrici che immettono sul mercato nazionale preparati classificati come pericolosi devono produrre alcune informazioni rilevanti, compresa la composizione chimica, all'Archivio Preparati che le registra. Queste informazioni sono molto utili per poter adottare le varie misure preventive o curative in caso di emergenza.

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

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

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

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

### **Resoconto attività 2006**

Nel corso del 2006 è proseguita l'attività di implementazione dell'Archivio Preparati Pericolosi ed è stata perfezionata l'interfaccia con l'utenza, sia per quanto riguarda i Centri Antiveleno che accedono al Servizio, sia per quanto riguarda le aziende che trasmettono i dati per la prima volta o modificano le voci già contenute nell'Archivio. È proseguita l'attività dell'Inventario Nazionale Sostanze Chimiche: per circa 300 sostanze sono state approntate nuove schede tossicologiche o sono state aggiornate schede già presenti nel database. È stato aggiornato anche il database contenente l'elenco delle sostanze classificate ai sensi della direttiva 67/548/CEE in linea con il 29° Adeguamento al Progresso Tecnico. È proseguita anche l'attività di implementazione della banca dati sugli agenti cancerogeni.

### **Attività programmata 2007**

Proseguirà la raccolta e selezione critica dei dati tossicologici ed ecotossicologici su sostanze chimiche di interesse nazionale per l'implementazione dell'Inventario Nazionale Sostanze Chimiche. La banca dati sulle sostanze classificate a livello comunitario sarà aggiornata per tener conto del nuovo aggiornamento comunitario, il 30° Adeguamento al Progresso Tecnico, la cui pubblicazione è prevista per l'anno in corso.

È prevista l'implementazione della Banca Dati Cancerogeni, con l'aggiunta di nuovi campi relativi alle sostanze chimiche classificate come cancerogene dai vari organismi internazionali, a partire dall'Unione Europea. Per quanto riguarda la Banca Dati che contiene l'elenco delle sostanze classificate come pericolose ai sensi della direttiva 67/548/CEE nonché l'anagrafica delle sostanze contenute nell'Inventario Europeo EINECS, è prevista una revisione della veste grafica, nonché l'aggiornamento delle classificazioni di pericolo in linea con gli ultimi Adeguamenti al Progresso Tecnico.

Per quanto riguarda l'Archivio Preparati Pericolosi, è prevista l'implementazione della banca dati con l'aggiunta dei preparati detergenti, indipendentemente dalla loro classificazione o meno come pericolosi, e in linea con quanto previsto dal nuovo Regolamento n. 648/2004/CE. A tale scopo è stata già predisposta una nuova versione del programma client ISS Formula che tiene conto di tali modifiche.

Infine, è prevista la messa in rete di due nuove banche dati; la Banca Dati Sensibilizzanti e la Banca Dati Bonifiche. La prima, prodotta in collaborazione con il Dipartimento MIPI è relativa ad agenti potenzialmente sensibilizzanti e include tutte le sostanze classificate ufficialmente come tali dalla Unione Europea o potenzialmente tali. La seconda, prodotta in collaborazione con il Reparto Suolo e Rifiuti, include tutte le voci per le quali è disponibile una concentrazione soglia di contaminazione nel suolo/sottterraneo e/o acque sotterranee incluse nel DL.vo 152/2006 o con concentrazione limite proposta dall'ISS.

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

In questi ultimi anni, gli sviluppi delle ricerche nel campo dell'immunologia e delle biotecnologie hanno aperto nuovi orizzonti nel trattamento di pazienti oncologici o con infezioni croniche gravi. In particolare, i progressi nel campo dell'immunologia dei tumori hanno promosso l'avvio di numerosi studi clinici di vaccinazione antitumorale o di immunoterapia del cancro.

L'importanza di promuovere l'immunoterapia clinica sperimentale come disciplina specifica è stata recentemente sottolineata in editoriali su prestigiose riviste internazionali, che ne hanno evidenziato le potenzialità di ricaduta sanitaria, suggerendo strategie e iniziative idonee a superare i limiti che attualmente ne ostacolano il pieno sviluppo.

In Italia, nonostante i livelli di eccellenza della ricerca di base nel settore dell'immunologia e immunoterapia dei tumori, si registra un notevole ritardo nel trasferimento dei risultati della ricerca alla sperimentazione clinica. L'attivazione di un progetto speciale dell'ISS appare particolarmente opportuno, non solo per colmare un vuoto di iniziative e coordinamento ispirati a finalità di promozione in questo importante settore della ricerca biomedica, ma anche sulla base dell'esperienza pregressa e delle prospettive della ricerca del gruppo proponente. Infatti, il gruppo possiede una lunga esperienza di ricerca sull'interferone (IFN) e altre citochine, che

hanno negli anni portato all'avvio di studi clinici originali basati sul nuovo razionale di uso di IFN-alfa come adiuvante di vaccini. Il gruppo ha contribuito all'identificazione di nuovi adiuvanti di natura proteica o cellulare, individuando tecnologie e strategie terapeutiche oggetto di brevetti dell'ISS. In particolare, il gruppo ha sviluppato un metodo per la rapida generazione di cellule dendritiche (DC) particolarmente attive a partire da monociti umani. Tale attività di ricerca ha condotto alla formalizzazione di accordi di cooperazione tra l'ISS e partner industriali (es. *Immuno-Designed Molecules*, Parigi) coinvolti nello sviluppo di vaccini antitumorali basati sull'uso di DC e alla partecipazione a progetti europei nel settore. Il gruppo ha recentemente coordinato due studi clinici basati sull'uso di IFN-alfa come adiuvante nella vaccinazione di pazienti con melanoma, da solo o in associazione a dacarbazina, in collaborazione con centri quali l'Istituto Nazionale Tumori di Milano, l'Istituto Dermopatico dell'Immacolata di Roma, l'Istituto Regina Elena-Polo Oncologico di Roma e l'Università di Roma "Tor Vergata". Il gruppo coordina due studi, nell'ambito del V Programma Quadro della EC, riguardanti la valutazione dell'attività adiuvante di IFN-alfa nella vaccinazione contro il virus dell'epatite B.

Recentemente, partendo dalla valutazione dell'importanza di creare un centro pubblico di riferimento in grado di produrre cellule in condizioni GMP per lo sviluppo di progetti clinici innovativi derivanti dalla ricerca italiana, il gruppo ha gestito un finanziamento speciale dell'ISS (circa un milione di euro) dedicato alla ristrutturazione di spazi esistenti al fine di creare idonee aree a contaminazione controllata per la preparazione di cellule e reagenti per sperimentazioni cliniche, procedendo anche all'acquisto della strumentazione necessaria per l'allestimento dei laboratori di produzione e di controllo qualità.

Queste premesse generali e l'attività pregressa del gruppo proponente motivano l'inizio di un progetto speciale dell'ISS per l'attivazione di un centro per la produzione di farmaci cellulari innovativi e per la promozione dell'immunoterapia clinica sperimentale. Un'attività importante di questo progetto speciale consisterà nella preparazione in condizioni GMP di cellule e reagenti per sperimentazioni cliniche innovative nel settore dell'immunoterapia dei tumori e delle infezioni croniche gravi, basate sui risultati di ricerche condotte in ISS stesso o da gruppi esterni, che saranno avviate in Italia in collaborazione con centri clinici. In tale ottica, l'attività consisterà anche nella preparazione di protocolli clinici e nell'attivazione e nel coordinamento dei relativi studi clinici. Altra attività del Centro sarà quella di sviluppare e coordinare ricerche tese: i) all'implementazione delle metodologie correnti per il monitoraggio immunologico dei pazienti nel contesto di studi clinici di immunoterapia; ii) allo sviluppo di nuove tecnologie basate sull'uso dei *microarrays* finalizzate a monitorare e, possibilmente, predire la risposta clinica. Infine, un'altra importante attività di questo progetto speciale riguarderà l'attuazione di iniziative di promozione e implementazione del trasferimento della ricerca preclinica in sperimentazioni cliniche nel settore della immunoterapia.

Tale attività è conseguente e consistente con iniziative intraprese a partire dal 1999 e riguardanti azioni di promozione della ricerca italiana nel settore dell'immunoterapia dei tumori e dei vaccini antitumorali, mediante organizzazione di meeting nazionali e internazionali dedicati a temi specifici inerenti l'immunoterapia e l'elaborazione di documenti *consensus*. Nel complesso, le attività configurate nel presente progetto speciale consentiranno di trasferire i risultati della ricerca preclinica italiana sull'immunoterapia dei tumori e delle infezioni croniche gravi verso terapie sperimentali di particolare interesse sanitario e permetteranno un'efficace azione di promozione e coordinamento della ricerca clinica nazionale in questo settore con potenziali forti ricadute per la salute pubblica, in una visione di stretta collaborazione nel contesto europeo e internazionale.

**Resoconto attività 2006**

- *Attivazione di FaBioCell*
  - Allestimento locali. Realizzazione dell'area di produzione in accordo ai requisiti definiti nell'”*EudraLex Collection*” relativi alle “*Good Manufacturing Practices*” (GMP). Elaborazione di un programma di convalida della struttura (*Validation Master Plan-VMP*).
  - Autorizzazione. Esecuzione delle “Qualifiche di Installazione” (IQ) e “Qualifiche di Operatività” (OQ) di impianti e attrezzature e preparazione della documentazione per la richiesta all'AIFA di autorizzazione alla produzione di farmaci cellulari. Nomina del Direttore Tecnico, Dott.ssa Carmela Rozera, a seguito di idoneità ottenuta dall'AIFA.
  
- *Coordinamento di studi clinici nel settore dell'immunoterapia*
  - Studio di vaccinazione anti-epatite B usando IFN-a come adiuvante (V PQ UE). Risultati: Assenza di differenze statisticamente significative dei tassi di sieroprotezione tra i gruppi trattati con IFN e placebo; aumento evidente dell'espressione di alcuni marcatori delle cellule dendritiche (DC) sui PBMC dei soggetti riceventi l'IFN rispetto al placebo.
  - Studio di fase I-II di vaccinazione di pazienti con melanoma con peptidi e IFN-a come adiuvante (ISS – Istituto Nazionale Tumori – IDI) (Di Pucchio *et al.*, 2006).
  - Trattamento combinato con dacarbazina e un vaccino peptidico con IFN-a in pazienti con melanoma in stadio II/IV (ISS - IFO Istituto Regina Elena - Università Tor Vergata). Risultati: induzione di risposte immuni CD8+ melanoma-specifiche significativamente più elevate e di risposte cliniche nel gruppo dacarbazina + vaccino rispetto al gruppo vaccino da solo.
  
- *Studi su DC differenziate con IFN-a (IFN-DC)*
  - Definizione di procedure GMP per la preparazione di IFN-DC secondo la metodologia IDM e comparazione di IFN-DC e DC di riferimento (Progetto UE “*Dendritophages*” coordinato da IDM - VI PQ), manoscritto in preparazione.
  - Studi su IFN-DC e *cross-priming* di linfociti T CD8+ (Lapenta C. *et al.*, 2006).
  
- *Attività di promozione e coordinamento a livello nazionale e internazionale*
  - Progetto Ue “*Feasibility Study for Coordination of National Cancer Research Activities*” (EUROCAN+PLUS) (VI PQ), coordinato da IARC:
  - Preparazione di documenti *consensus* su aspetti critici riguardo a vaccini preventivi e terapeutici e bioterapie contro il cancro.
  - Organizzazione del workshop internazionale “*Needs and Perspectives for the Implementation of Clinical Research on Biotherapy, Immunotherapy and Immune Prevention of Cancer*” (ISS, Roma 23 maggio 2006).
  - Organizzazione del Convegno Internazionale “*Immunotherapy of Cancer: Challenges and Needs*” (ISS, Roma 24-25 maggio 2006).
  
- *Attività progettuale nel settore dell'immunoterapia sperimentale*
  - Preparazione e sottomissione del Programma Integrato Oncologia “Farmaci cellulari, vaccini e bioterapie innovative dei tumori” (DI: ISS), nell'ambito del Programma Straordinario Oncologia (DM 21 luglio 2006), tema 4: Sperimentazioni cliniche di fase I (in collaborazione con AIFA).

**Attività programmata 2007**— *Attività relative a FaBioCell*

In attesa di ottenere l'autorizzazione dell'officina farmaceutica da parte dell'AIFA, saranno svolte le attività di "Qualifica di Prestazione" (QP) sugli impianti e le attrezzature per confermare che producano effettivamente e costantemente i risultati prefissati e richiesti. Verranno inoltre convalidati i metodi di lavorazione (*batch record*) per i processi di produzione e i metodi analitici per i controlli di qualità. Tutte le attività saranno organizzate mediante l'applicazione di un Sistema di Qualità in grado di garantire l'applicazione delle GMP su tutte le produzioni e le attività svolte all'interno di FaBioCell, allo scopo di soddisfare gli standard attesi per la realizzazione di prodotti per terapie biologiche e cellulari, in ottemperanza alle richieste degli enti regolatori quali l'AIFA e l'EMA. Terminate le convalide e ottenuta l'autorizzazione, FaBioCell sarà pronto per la preparazione di farmaci cellulari da utilizzare non solo per l'avvio di studi coordinati da gruppi dell'ISS, ma anche come struttura pubblica di riferimento e di supporto a gruppi esterni per progetti clinici di particolare coerenza e interesse sanitario.

— *Attività di valutazione di risultati nell'ambito di studi clinici coordinati dall'ISS nel settore dell'immunoterapia*

- Studio di vaccinazione di soggetti sani con il vaccino anti-epatite B e l'IFN- $\alpha$  come adiuvante. Per il 2007 è prevista una elaborazione dei risultati inerenti gli obiettivi secondari dello studio (valutazione di risposte cellulari e dei profili di espressione genica). I risultati dell'analisi delle risposte sierologiche e della caratterizzazione fenotipica e funzionale dei precursori delle DC nei soggetti vaccinati saranno oggetto di pubblicazione (manoscritto in preparazione)
- Trattamento combinato con dacarbazina e un vaccino peptidico con IFN- $\alpha$  in pazienti con melanoma in stadio II/IV. È previsto un follow up dei pazienti inclusi nello studio per tutto l'anno 2007.

— *Attività di promozione e coordinamento a livello nazionale e internazionale*

- Nel corso del 2007 saranno portate a compimento le attività relative al progetto EUROCAN+PLUS e in particolare sarà organizzato un workshop previsto per la primavera 2007. Verranno inoltre finalizzati i documenti *consensus* sui vaccini preventivi, sui vaccini terapeutici e sulle bioterapie contro il cancro.
- Organizzazione di un workshop sulle "*GMP facilities*" dal titolo "Impatto e prospettive di un *network* italiano di laboratori GMP per la preparazione di prodotti medicinali avanzati per le bioterapie dei tumori".
- Corso ECM in collaborazione con il reparto di Terapia genica e cellulare del Dipartimento BCN: "Fabbricazione e Caratterizzazione dei Prodotti Medicinali per Terapie Avanzate".

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

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

### **Resoconto attività 2006**

L'attività relativa alla valutazione della qualità, sicurezza d'uso e l'efficacia dei medicinali viene condotta dall'ISS e dal Ministero della Salute che operano integrando competenze e responsabilità. Nell'ambito delle varie possibilità disponibili per valutare i medicinali, di grande importanza è l'analisi delle condizioni di produzione del farmaco stesso, che devono essere rispondenti a quanto prescritto dalle Buone Pratiche di Fabbricazione (GMP). Le visite ispettive sono condotte da ispettori del Ministero e dell'Istituto, opportunamente addestrati e coadiuvati da esperti a seconda delle varie tipologie del farmaco stesso.



Come riportato nella precedente relazione per il 2005, il progetto trae origine dalle attività che si sono rese necessarie nell'ambito del processo definito di "Mutuo riconoscimento delle attività ispettive" tra Unione Europea e Canada, processo in cui è stato coinvolto sia il Ministero della Salute, responsabile delle attività ispettive, che l'ISS. L'impegno dell'Istituto è stato già determinante nel 2002, anno in cui è di fatto avvenuto il riconoscimento formale delle attività ispettive e di supporto analitico. Tale riconoscimento è stato in gran parte legato allo sviluppo per il Ministero, da parte dell'Istituto, di un Sistema di Assicurazione della Qualità (SAQ) che ha consentito di dare valenza formale a tutti quei processi di fatto già soddisfacenti da un punto di vista sostanziale. L'istituzione di una struttura di SAQ per l'Ispettorato nell'ambito dell'Istituto, con Manuale della Qualità e procedure valide, ha consentito di fatto il conseguimento di una completa equivalenza con i requisiti imposti dall'Unione Europea e dal Canada nell'ambito del processo allora in atto.

L'impegno dell'Istituto a supporto delle attività ispettive si è focalizzato nel 2003 sulla messa a regime di tutte le attività, processo che è stato già descritto nelle precedenti relazioni relative appunto al 2004 e 2005. Nell'ambito del 2006, il programma prevedeva il mantenimento a regime di tutte le attività incluse nell'accordo stesso e avviate/sviluppate con successo negli anni precedenti. In particolare, è stata mantenuta una costante capacità di condurre ispezioni con gli esperti e gli ispettori a tempo parziale dell'Istituto e gli ispettori esperti a contratto a tempo pieno. In totale, per il 2006 sono state effettuate 31 ispezioni ad officine che producono specialità medicinali e 36 ispezioni ad officine produttrici di API, per un totale di 67 ispezioni, ciascuna di durata da due (follow up) a cinque giorni, con una media di circa quattro giorni.

Nel 2006 è stato inoltre avviato e finalizzato il passaggio di consegne dall'Istituto all'AIFA del coordinamento del Sistema di Assicurazione della Qualità. Tale passaggio di consegne, previsto sin dal primo accordo di collaborazione, contempla che il responsabile dell'Assicurazione della Qualità dell'Istituto per tale attività rimanga responsabile della effettuazione degli Audit dell'intero sistema ispettivo relativo alle specialità medicinali, affiancando in via temporanea il responsabile dell'intero sistema di Assicurazione della Qualità dell'AIFA. Parallelamente, è terminata la collaborazione con il Dr. Steve Fairchild, e sono state avviate, sotto il coordinamento AIFA, altre attività di formazione per ispettori dedicati alle materie prime e per quelli dedicati alle specialità medicinali. A seguito della interruzione della collaborazione con il Dr. Fairchild, sono state anche sospese le attività, peraltro non previste all'origine, relative alle cosiddette ispezioni osservate, in cui a turno l'ispettore senior svolge e svolgerà le ispezioni in presenza del coordinatore del CCTI.

È stato inoltre rispettato per il 2006 il programma di Audit interni, a continuazione di quello definito e svolto nel 2005, anche al fine di continuare ad identificare specifici punti che possano richiedere, ad un anno e mezzo dalla messa in vigore, specifica revisione e ottimizzazione.

### **Attività programmata 2007**

Nell'ambito del 2007 il programma prevede il mantenimento a regime di tutte le attività incluse nell'accordo stesso di recente stipulato e avviate/sviluppate con successo nel 2003, 2004, 2005 e 2006. In particolare, ci si propone di mantenere una costante capacità di condurre ispezioni ad officine che producono specialità medicinali o API con gli esperti e gli ispettori a tempo parziale dell'Istituto e gli ispettori esperti a contratto a tempo pieno, anche in considerazione dei mutamenti di organico avvenuti sia in Istituto che al Ministero della Salute in concomitanza con la creazione dell'AIFA.

Verrà continuata la programmazione della formazione degli ispettori senior, junior e degli osservatori, utilizzando prevalentemente corsi monotematici ad alta specializzazione offerti da varie strutture esterne qualificate. In particolare continuerà la formazione attraverso workshop,

giornate di formazione e momenti di scambio culturale sempre più con l'obiettivo finale di armonizzare al massimo livello possibile il comportamento dei vari ispettori, aspetto che richiede un continuo e costante lavoro per mantenere i risultati conseguiti e cercare di elevare sempre di più le capacità gestionali dell'ispettore stesso.

È inoltre ovviamente previsto anche per il 2007 un programma di Audit interni a continuazione di quello definito e svolto nel 2003, 2004, 2005 e 2006, in base a quanto stabilito dal SAQ in vigore e in accordo con il Responsabile dell'Assicurazione della Qualità dell'AIFA.

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

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

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

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

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

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

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

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

Inoltre l'Istituto ha avviato una serie di iniziative, fra le quali vanno citate: i) la pubblicazione di due linee guida per i prodotti di terapia genica e cellulare somatica (Notiziario dell'ISS, 1996 e 1997) e, a distanza di alcuni anni (2000 e 2001), due workshop internazionali per un riesame dei loro contenuti; ii) la pubblicazione di un rapporto tecnico nel corso dell'anno

2001, per far conoscere le motivazioni scientifiche alla base delle sperimentazioni precliniche richieste; iii) un'indagine ogni tre anni per conoscere il destino dei prodotti approvati dalla Commissione dell'Istituto. Un'altra iniziativa è rappresentata dalle Tavole Rotonde che si svolgono ogni anno per una verifica dell'innovatività di singole categorie di farmaci, sulla base dei dati clinici consolidati, con particolare riguardo per quelli esaminati dalla Commissione dell'Istituto. Quest'ultima iniziativa consente, tra l'altro, un riesame critico dei contenuti del parere formulato a suo tempo dall'Istituto e delle strategie precliniche di selezione dei nuovi farmaci.

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

### **Resoconto attività 2006**

Nelle 11 sedute ordinarie, in quella straordinaria e nelle tre audioconferenze svoltesi durante il 2006, sono state esaminate 30 domande (11 presentate nel 2005), delle quali ne sono state approvate 18 (otto presentate nel 2005). Le sperimentazioni proposte erano indirizzate al trattamento di patologie ad elevato impatto sociale con prodotti biologici e biotecnologici (N=17) e di sintesi (N=16). L'intervallo di tempo intercorso fra la presentazione delle domande e il completamento dell'istruttoria si è significativamente ridotto (N=17, 93 giorni, escludendo quella conclusa per scadenza dei termini), soprattutto per le richieste presentate nel corso del 2006 (N=9; 42 giorni). La documentazione tecnica allegata è stata giudicata insufficiente o inadeguata per 18 domande. È stato così necessario acquisire documentazione aggiuntiva, e in cinque casi la Commissione ha ritenuto opportuno, su indicazione degli esperti dell'Istituto, convocare i proponenti per facilitare lo scambio di informazioni e quindi la soluzione dei problemi. I prodotti che hanno mostrato maggiori carenze di qualità, efficacia e sicurezza sono stati quelli di terapia cellulare (8/12 domande) destinate a proposte innovative (patologie renali, neurologiche, odontoiatriche, ortopediche). Le maggiori carenze hanno riguardato le modalità di preparazione dei prodotti in GMP e, l'adeguatezza degli studi eseguiti per supportare il razionale d'impiego nella indicazione preconizzata.

La Commissione ha giudicato positivamente, sulla base delle relazioni degli esperti, le misure attuate per soddisfare le condizioni cui era soggetta l'approvazione di cinque sperimentazioni e i rapporti finali sui risultati tre sperimentazioni. Inoltre ha approvato 125 emendamenti relativi a 23 sperimentazioni, mentre in un caso ha espresso parere negativo, la maggior parte dei quali ha riguardato il protocollo clinico (42 maggiori e 42 minori).

Rispetto all'anno precedente, il numero totale di domande presentate dalle industrie (11) e dalle istituzioni di ricerca è rimasto sostanzialmente invariato (8), anche se è osservata una tendenza all'aumento di quelle delle multinazionali (da cinque a otto) ma sono mancate quelle dagli Ospedali. Le sperimentazioni sponsorizzate dall'industria riguardavano studi multicentrici in campo oncologico, mentre quelle proposte dalle istituzioni di ricerca riguardavano studi pilota monocentrici per la verifica di ipotesi terapeutiche innovative messe a punto dai propri ricercatori.

La Commissione ha soddisfatto 13 domande di "*Scientific Advice*", per sei delle quali è stata presentata nel corso dell'anno la domanda di autorizzazione alla sperimentazione. Tuttavia, solo per una di esse si è conclusa l'istruttoria, mentre per le altre cinque è stata richiesta integrazione della documentazione.

Nel corso dell'anno è stato approvato un nuovo regolamento per rendere più efficiente l'attività della Commissione, è stata approvata la lista degli esperti da sottoporre all'attenzione del Ministro della Salute e un nuovo modulo per la dichiarazione di interessi.

La Commissione ha inoltre formulato le seguenti proposte per superare le attuali difficoltà nello sviluppo delle sperimentazioni di terapia cellulare in Italia:

- In attesa del completamento dell'iter per l'adeguamento e la certificazione dei centri di produzione, si è deciso che la mancata presentazione di una tale certificazione comporti per le sperimentazioni autorizzabili un parere di "principio" sullo studio proposto, mentre l'effettiva autorizzazione sarà concessa dopo la presentazione del certificato di autorizzazione.
- Per superare il rallentamento dello sviluppo della terapia cellulare causata dalla scarsità di centri di produzione accreditati, è stato preparato un documento, da sottoporre all'attenzione del Ministro della Salute, che propone la realizzazione di un sistema nazionale per la preparazione in condizioni GMP conformi alla direttiva europea 23/2004 dei prodotti per terapia cellulare, analogamente a quanto è avvenuto negli USA.

La Commissione ha proposto alla Società Italiana di Farmacologia, che ha accettato, di fare un Simposio sulla sperimentazione clinica di fase I in Italia nel corso del congresso annuale della Società.

Infine, si sono tenute una serie di audizioni su argomenti specifici.

Al fine di promuovere la sperimentazione clinica in Italia, in un incontro con i massimi vertici della Farindustria, sono state esaminate le strategie utili alla promozione della sperimentazione clinica di fase I nel nostro Paese.

Al fine di avviare un clima di collaborazione con i ricercatori clinici che svolgono sperimentazioni con terapia genica e cellulare somatica, in un incontro con i responsabili dei centri dove si svolgono le sperimentazioni di questo tipo riportate nella Banca dati, è stata presentata la scheda informatica definitiva, che introduce, tra l'altro, una serie di semplificazioni delle procedure di immissione dei dati.

Un ricercatore del Dipartimento del Farmaco ha riportato la discussione svoltasi presso l'EMA sul grave evento avverso occorso in Inghilterra nel corso di una sperimentazione clinica di fase I con un anticorpo monoclonale, evidenziando come nel protocollo clinico non siano stati tenuti in attenta considerazione i risultati ottenuti negli studi preclinici.

In una seconda audizione, lo stesso ricercatore ha informato la Commissione sulla discussione in corso presso il *Safety Working Party* dell'EMA di proposte per aggiornare gli studi preclinici necessari per autorizzare la sperimentazione clinica di fase I, chiedendo il supporto della Commissione in ragione della sua più che decennale esperienza nel settore.

Un ricercatore del Dipartimento Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria, ha illustrato le linee-guida europee sulla mutagenesi, e il loro impatto sulla procedura di autorizzazione delle sperimentazioni cliniche di fase I. Anche se non rientrano fra le valutazioni obbligatorie ai fini dell'autorizzazione della fase I, questi studi sono sempre stati esaminati, anche ai fini della salvaguardia degli operatori sanitari, ai quali occorre fornire complete informazioni sugli eventuali rischi della manipolazione dei prodotti impiegati.

È iniziato il programma di audizioni dei responsabili delle sperimentazioni cliniche riportate nella Banca dati con il responsabile del protocollo di trattamento con cellule mesenchimali autologhe della sclerosi laterale amiotrofica. Si è convenuto di riesaminare l'andamento dei pazienti in una fase più avanzata del follow up.

### **Attività programmata 2007**

Oltre alla normale routine di valutazione delle domande di sperimentazione clinica di fase I in Italia, e al programma di approfondimento di temi specifici di natura tecnica che via via saranno identificati (è già programmato l'incontro per approfondire la sicurezza degli anticorpi monoclonali approvati dalla Commissione), proseguirà il programma di audizioni

sull'andamento delle sperimentazioni con i prodotti per terapia genica e cellulare somatica (sono stati già identificate le sperimentazioni da esaminare nei primi mesi del 2007).

Inoltre, la Commissione completerà le consultazioni con le parti interessate, al fine di approntare un progetto condiviso con il mondo della ricerca (è già programmato l'incontro con i rappresentanti dell'Università nei primi mesi del 2007) e quello industriale (vedi sopra) che consenta di potenziare la sperimentazione di fase I nel nostro Paese, anche attraverso la messa in atto di attività formative e l'individuazione di opportuni incentivi. Laddove si riterrà opportuno, saranno avviate iniziative per stimolare l'interesse dei ricercatori e dell'industria (migliorare la comunicazione), facilitare i proponenti nella presentazione delle domande (miglioramento del sito web di consultazione, programma di audizioni "pre-submission") e per rendere più efficiente l'attività istruttoria senza modificare il contenuto scientifico.

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

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

La descrizione della variante della malattia di Creutzfeldt-Jakob (vMCJ), causata dall'agente responsabile dell'encefalopatia spongiforme bovina (BSE) ha reso fondamentale, sia nell'ambito dell'attività di ricerca che di sorveglianza delle EST umane e animali, la conduzione di appropriati studi di caratterizzazione dei ceppi di agenti delle EST circolanti nei Paesi dell'UE. La necessità di condurre tali studi, è rafforzata dal timore che la BSE possa essersi diffusa, anche alla popolazione ovi-caprina che potrebbe rappresentare un'ulteriore fonte di rischio per l'uomo (*Opinion on "pre-emptive risk assessment should BSE in small ruminants be found under domestic conditions"*, SSC, 8-9 febbraio 2001). L'UE ha sottolineato la necessità di condurre studi di caratterizzazione dei ceppi di EST in numerosi documenti ufficiali (*Opinion on "The criteria for diagnosis of clinical and pre-clinical TSE disease in sheep and for differential biochemical diagnosis of TSE agent strains"*, Scientific Steering Committee (Regolamento CE n.999/2001; SSC), 13-14 aprile 2000; *Opinion on "The use of non-human primate models for human TSEs"*, SSC, 6-7 settembre 2001). È stata inoltre da poco descritta nel nostro Paese una forma clinico-patologica sinora ignota di encefalopatia spongiforme bovina chiamata BASE, probabilmente causata da un ceppo differente da quello della BSE il cui spettro d'ospite è ancora da verificare.

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

A causa della natura non ancora perfettamente definita di questi agenti, i protocolli di tipizzazione dei ceppi si basano sulla caratterizzazione del quadro clinico e neuropatologico indotto su differenti linee murine in seguito all'inoculazione di omogenato cerebrale ottenuto da casi di EST. Il protocollo di caratterizzazione su topo, per quanto lungo e laborioso, è l'unico che abbia un riconoscimento da parte della comunità scientifica. Accanto a questo metodo, si prevede di utilizzare un secondo sistema più rapido, ma non ancora validato, basato sulla

caratterizzazione del *pattern* di mobilità elettroforetica della proteina prionica patologica e dallo studio del rapporto quantitativo tra le tre isoforme della proteina dopo migrazione.

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

Nella seconda fase del progetto si prevede l'inoculazione in topi di materiale cerebrale infetto proveniente da soggetti affetti da EST naturali (passaggio primario) che siano stati caratterizzati da particolari sindromi cliniche. Questi soggetti potrebbero essere affetti da particolari ceppi ad elevato potenziale di trasmissibilità di cui cercheremo di conoscere le caratteristiche biologiche.

Questa attività consentirà pertanto di valutare l'eventuale circolazione di ceppi potenzialmente dotati di maggiore rischio di trasmissibilità inter-umana, di aggiungere importanti elementi conoscitivi alla comprensione dell'eziopatogenesi di queste malattie e infine di migliorarne la classificazione. L'integrazione dei dati ottenuti dalla caratterizzazione dei ceppi di EST in ambito umano e veterinario garantirebbe un importante valore aggiunto all'attività svolta dall'ISS in questo campo. Nel campo delle EST animali, l'acquisizione di adeguate conoscenze sui ceppi circolanti nel patrimonio zootecnico nazionale consentirà di verificare se l'agente della BSE circoli nel patrimonio ovi-caprino italiano e di acquisire elementi indispensabili per porre le basi di future strategie di controllo ed eradicazione. Tale attività avrà inoltre importanti implicazioni di ordine economico, considerando che dalla qualifica sanitaria di ogni Paese dell'UE (ma anche di molti Paesi terzi), rispetto alle EST animali, dipenderà il futuro degli scambi commerciali dei prodotti di origine animale (Regolamento CE 999/2001). Nel campo delle EST umane, l'attività di caratterizzazione dei ceppi risulta indispensabile nei casi di malattia insorti in soggetti giovani (età <50 anni), in quelli caratterizzati da un fenotipo di malattia "atipico", soprattutto alla luce della segnalazione nel nostro Paese di un caso di variante della MCJ. Questa attività consentirà pertanto di valutare l'eventuale circolazione di ceppi potenzialmente dotati di maggiore rischio di trasmissibilità inter-umana, di aggiungere importanti elementi conoscitivi alla comprensione dell'eziopatogenesi di queste malattie e infine di migliorarne la classificazione. L'integrazione dei dati ottenuti dalla caratterizzazione dei ceppi di EST in ambito umano e veterinario garantirà un importante valore aggiunto all'attività svolta dall'ISS in questo campo.

### **Resoconto attività 2006**

La caratterizzazione dei ceppi infettanti di EST circolanti in Italia è essenziale per poter stimare l'eterogeneità della popolazione virale, 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.

Nel 2006 sono proseguiti gli studi di trasmissione e caratterizzazione delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane.

In particolare, abbiamo ottenuto dati relativi alla trasmissione primaria di casi di malattia di Creutzfeldt-Jakob sporadica (sCJD) associata con PrPEST di tipo 2 ( $M_r=19$  kDa) e alla trasmissione secondaria di malattia di Creutzfeldt-Jakob sporadica, genetica (gCJD con mutazione V210I e E200K) e sindrome di Gerstmann-Sträussler (GSS) associate con PrPEST di tipo 1 ( $M_r=21$  kDa).

I dati ottenuti indicano che le forme di sCJD associate alla PrPEST di tipo 1 e di tipo 2 non producono tempi di sopravvivenza diversi nei topi inoculati con il materiale infettante umano (passaggio primario). Inoltre, i tempi di sopravvivenza delle forme sporadiche non risultano differenti rispetto alle forme genetiche. Per quanto riguarda la percentuale di animali positivi per PrPEST, non si osservano sostanziali differenze tra sCJD con PrP di tipo 1 e omozigoti per metionina al sito 129 del gene della PrP, o di tipo 1 e metionina/valina al 129 o gCJD V210I. Il passaggio secondario dei casi di tipo 1 non ha portato, come ci si attendeva, a un adattamento nel nuovo ospite: non si è osservato né un aumento nella percentuale di animali PrPEST positivi né un accorciamento nei tempi di sopravvivenza.

Queste osservazioni indicano che i ceppi associati con le forme di sCJD MM1, MV1, MM2 e gCJD V210I potrebbero essere più simili tra loro di quanto rispetto alla GSS o alla gCJD E200K. Questa ipotesi è però in contrasto con i dati osservati dopo trasmissione dei medesimi inoculi in arvicole selvatiche nelle quali si possono identificare tre gruppi con diverse caratteristiche di trasmissibilità: il primo costituito dalle forme di sCJD MM1 e MV1, gCJD V210I e E200K; il secondo gruppo con la sCJD MM2 e il terzo gruppo con sCJD MV2 e VV2 e GSS (Nonno R. *PloS Pathogens*, 2006).

Allo scopo di approfondire gli studi di caratterizzazione di questi ceppi abbiamo già effettuato il passaggio secondario e il passaggio terziario nei topi C3H. L'obiettivo è quello di ottenere un ulteriore adattamento dei ceppi al topo per raccogliere informazioni conclusive sulle caratteristiche neuropatologiche e biochimiche dei ceppi umani.

Durante il 2006 abbiamo inoculato casi umani (sCJD MV2) e bovini (BASE) atipici in topi transgenici che al posto dei geni murini endogeni della PrP hanno i geni umani con genotipo 129 MM, MV o VV.

### **Attività programmata 2007**

Durante il 2007 seguiremo il decorso dell'infezione negli animali inoculati durante il 2006 e alla loro morte ci occuperemo di definire mediante analisi biochimiche e istologiche le caratteristiche dei ceppi inoculati nei topi transgenici e non transgenici.

Questa attività consentirà di valutare l'eventuale circolazione di ceppi di EST a maggiore rischio di trasmissione, di migliorare la comprensione dell'eziopatogenesi delle EST e infine di migliorare la classificazione di queste malattie.

## **Controllo dei dispositivi medici**

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

L'ISS svolge costantemente un'impegnativa attività di controllo, sorveglianza e vigilanza del mercato dei dispositivi medici, che comporta la preparazione e la gestione di esperti per la

valutazione sia dei siti di produzione ai fini della garanzia di qualità sia dei prodotti ai fini della rispondenza ai requisiti essenziali previsti dalle direttive europee.

### **Resoconto attività 2006**

L'attività svolta, che ha come oggetto i dispositivi medici e in particolare i dispositivi medici impiantabili critici ha riguardato:

- Prove di laboratorio, valutazione tecnica e certificazione di prodotto di dispositivi medici. Nel corso del 2006 sono stati emessi 62 certificati di tipo e 95 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 e 93/42/CEE.
- Valutazione dei rischi connessi con l'uso dei dispositivi medici. Tale attività è stata essenzialmente di consulenza (pareri, risposte a interrogazioni parlamentari, ecc.) verso il Ministro della Salute, il Ministero della Salute, il Consiglio Superiore di Sanità (CSS), le regioni e in generale tutti gli organismi del Sistema Sanitario Nazionale. Nel corso del 2006 sono stati emessi sei pareri.
- Controllo sui dispositivi medici prelevati dal Nucleo Antisofisticazioni (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 dispositivi medici prelevati sul mercato dai NAS, mediante prove sperimentali e analisi *ad hoc*. Nel corso del 2006 sono state evase 13 pratiche NAS.
- Attività di supporto al rilascio del marchio CE sui dispositivi medici. 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. Sono state eseguite nel corso del 2006 sette ispezioni mediamente di quattro giorni e due incontri presso il CEI (Comitato elettrotecnico italiano) di Milano della durata di un giorno e due incontri presso il CENELEC (*Comité Européen de Normalisation Electrotechnique*), uno a Lubiana e uno a Vienna entrambi della durata di tre giorni.
- Attività di supporto al Ministero della Salute: Accordo di Collaborazione SO.VI.DI.ME. Nell'ambito di tale accordo tra il Ministero della Salute e l'ISS per la sorveglianza e vigilanza del mercato dei Dispositivi Medici secondo le Direttive Europee 90/385 e 93/42, sono state analizzate 45 domande di sperimentazione clinica di Dispositivi Medici ai fini della certificazione CE, degli studi di follow up e di ricerca; per ogni domanda sono stati conseguentemente redatti e trasmessi al Ministero della Salute i relativi rapporti di valutazione clinica. Nel corso del 2006 sono stati organizzati tre corsi di formazione accreditati per l'E.C.M: uno per i referenti regionali delle aziende sanitarie e dei servizi regionali tenutosi a Venezia il 29-30 giugno 2006. Due per i referenti dei comitati etici, il primo corso si è tenuto a Roma il 12-13 ottobre 2006 e il secondo corso a Cortona (AR) il 30 novembre-1 dicembre 2006. Inoltre è stata organizzata presso l'ISS la quinta edizione del programma di formazione per il personale del Ministero della Salute che si è tenuta dal 2 febbraio al 10 marzo 2006. È proseguita l'attività ispettiva presso i fabbricanti e i distributori dei Dispositivi Medici che nel corso del 2006 ha visto ispezionate 200 ditte sul territorio nazionale.

### **Attività programmata 2007**

Nel corso del 2007 continuerà l'attività di certificazione dei dispositivi medici che al solito prevede sia prove tecniche di laboratorio sui prodotti, che ispezioni al sistema di qualità messo in atto dalla ditte costruttrici. Inoltre verrà incrementata la valutazione dei rischi connessi con l'utilizzo dei Dispositivi Medici. Tale valutazione riguarderà: l'esame di protocolli di



sperimentazione clinica di Dispositivi medici innovativi, l'esame di report di incidenti o quasi incidenti sui dispositivi medici; l'esame di pratiche riguardanti problematiche sui dispositivi medici che verrà condotta nell'ambito della partecipazione di esperti dell'ISS alla commissione CUD e al CSS, e infine la consulenza in termini di pareri alle regioni e in generale a tutti gli organi dell'SSN. Per quanto riguarda l'Accordo con il Ministero della Salute (SO.VI.DI.ME), verrà svolta attività di supporto al Ministero della Salute per la valutazione delle domande di sperimentazione clinica dei Dispositivi Medici ai fini della certificazione CE (secondo le Direttive Europee 90/385 e 93/42), degli studi di follow up e di ricerca. Verranno organizzati corsi di formazione per i NAS. Verrà proseguita l'attività ispettiva presso i fabbricanti e i distributori dei dispositivi medici.

## Coordinamento e controllo sangue ed emovigilanza

Presso il Reparto di Metodologie Trasfusionali del Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare viene svolto, già dagli inizi degli anni '90, il coordinamento del sistema trasfusionale italiano, attraverso i Centri di Coordinamento e Compensazione regionali. Le attività principali oggi monitorate sono: il registro nazionale del sangue e del plasma, l'emoscambio e l'emovigilanza.

Pur essendo la trasfusione una procedura sicura, non si potrà mai considerare esente da rischi proprio per la natura biologica del sangue. La sicurezza della trasfusione deve essere garantita e monitorata in tutte le sue fasi – dalla selezione del donatore fino alla trasfusione del paziente – e con questo obiettivo è stato implementato un sistema di emovigilanza, come stabilito dal recente DL 191/05, recepimento della direttiva europea 2002/98/CE. L'architettura del sistema di emovigilanza italiano (sorveglianza epidemiologica dei donatori e notifica delle reazioni indesiderate gravi osservate durante o dopo la trasfusione) è sostanzialmente in linea con la Direttiva europea, anche se manca la sorveglianza degli eventi avversi o inattesi nei donatori e la notifica degli incidenti gravi connessi alla raccolta, lavorazione e conservazione del sangue e degli emocomponenti, che potrebbero avere effetti sulla qualità e la sicurezza. Modifiche all'attuale sistema di emovigilanza nazionale dovranno essere adottate nel futuro per renderlo conforme ai nuovi requisiti.

La sorveglianza epidemiologica dei donatori è attiva a livello nazionale dal 1989 per l'HIV e dal 1999 per l'HBV, l'HCV e il *Treponema pallidum*. Questo monitoraggio permette di stimare, a livello regionale e nazionale, la prevalenza e l'incidenza delle maggiori infezioni trasmesse con la trasfusione e di valutarne il rischio residuo e i possibili fattori di rischio. Il sistema di sorveglianza si basa sulla raccolta annuale delle notifiche dei casi di positività ai test di conferma per gli anticorpi contro HIV e HCV, l'HCV-RNA, l'antigene di superficie HBsAg e per la sierodiagnosi della lue, nei donatori che sono stati sottoposti per la prima volta ai test di *screening* (candidati e donatori nuovi) e nei donatori periodici. Il software SMITT (Sorveglianza delle Malattie Infettive Trasmissibili con la trasfusione), fornito a tutte le ST, permette la compilazione dei dati direttamente su scheda elettronica.

La sorveglianza degli eventi avversi nei riceventi è stata attivata alla fine del 2004; per garantire l'omogeneità della raccolta dei dati è stato previsto l'uso di moduli comuni. Il modulo di rilevazione nazionale proposto è stato disegnato con specialisti di medicina trasfusionale e condiviso, attraverso incontri consultivi, con i responsabili dei Centri di Coordinamento e Compensazione (CRCC). In seguito, sulla base del modulo cartaceo è stato sviluppato il software PETRA (Programma degli Errori Trasfusionali e delle Reazioni Avverse) che è stato distribuito a tutte le Strutture Trasfusionali. Il sistema di emovigilanza prevede la raccolta di reazioni trasfusionali immediate (emolisi, TRALI, contaminazione batterica, shock anafilattico,

ecc.), di effetti tardivi [emolisi, *Graft-versus-Host Disease* (GvHD), porpora post trasfusionale, ecc.] e di trasfusioni di emocomponenti non corrette. Prevede anche la raccolta dei *near miss error*, cioè degli errori riconosciuti prima della trasfusione, che avrebbero potuto determinare un gruppo sanguigno sbagliato o l'archiviazione, la raccolta e la gestione di un emocomponente non corretto, inappropriato o inutilizzabile.

### **Resoconto attività 2006**

L'attività di emoscambio ha riguardato la segnalazione giornaliera, attraverso i CRCC, delle urgenze e delle disponibilità di emocomponenti e il soddisfacimento delle necessità di sangue ed emocomponenti previste a inizio anno dalle regioni non autosufficienti. È stato preparato il report annuale sulla sorveglianza delle malattie infettive trasmissibili con la trasfusione, relativo all'anno di rilevazione '04. Purtroppo i dati pervengono all'ISS con un ritardo tale da ostacolarne sia l'elaborazione che la pubblicazione. Il sistema di sorveglianza ha registrato una partecipazione di circa il 75% delle ST italiane con una copertura di circa l'83% delle unità donate. In sintesi, i dati della sorveglianza nel triennio 2002-2004 mostrano che, all'interno della categoria dei donatori periodici, il maggiore numero di casi di positività riguarda la lue, mentre tra i soggetti al primo *screening* è elevato il numero dei casi di positività all'HCV e all'HBsAg. Per valutare quanto la sensibilità dei test utilizzati per la sierodiagnosi della lue abbia influenzato l'andamento dell'incidenza e della prevalenza, è stata effettuata un'indagine conoscitiva per avere informazioni sul tipo di test utilizzati all'interno delle singole ST che ha evidenziato l'opportunità di attivare un sistema di verifica esterna di qualità. Per quanto riguarda i fattori di rischio, i dati mostrano che il fattore più frequente per l'HIV e la lue è il rapporto sessuale occasionale mentre per l'HBsAg e l'HCV sono riportati con maggiore frequenza gli interventi chirurgici e le cure odontoiatriche. È stato redatto il primo lavoro italiano sulla segnalazione delle reazioni avverse trasfusionali, esso è relativo agli anni 2004 e 2005 e si riferisce a circa il 50% degli emocomponenti distribuiti sul territorio nazionale. La raccolta dei dati (reazioni avverse, errori, e *near miss error*) ha registrato una copertura del 21,0% delle Strutture Trasfusionali nel 2004 e del 38,4 % nel 2005. Il sistema ha monitorato il 49,6% delle unità totali distribuite in Italia. Sono state riportate 1.495 reazioni avverse, pari a 0,8 reazioni/1.000 unità di emocomponenti distribuiti. Sono pervenute 16 segnalazioni di errori relativi a trasfusioni effettuate al paziente sbagliato. Non tutte le Strutture Trasfusionali hanno trasmesso i dati utilizzando il modulo PETRA. Il numero di reazioni è sicuramente sottostimato se confrontato con i dati del sistema francese, attestati dal 1998 a circa tre reazioni avverse/1.000 unità di emocomponenti. La percentuale di segnalazioni ha presentato grandi variazioni da regione a regione. La scarsità di segnalazioni (*under reporting*) è certamente un problema presente in tutti i sistemi di emovigilanza e può essere dovuto a varie motivazioni: non sempre si riconosce la complicazione e/o la sua relazione con la trasfusione; quando si riconosce, non si ritiene importante segnalarla; il personale ha timore di azioni disciplinari in caso di segnalazione di errori.

### **Attività programmata 2007**

Per consentire un aggiornamento più rapido ed efficiente dei dati di sorveglianza e avere la possibilità di modificare i questionari, adeguandoli contestualmente alle future disposizioni di legge o alle nuove metodiche utilizzate, l'attività di sorveglianza sui marcatori di malattie infettive delle unità di sangue sarà trasferita sul web. Questo adeguamento dovrebbe favorire una maggiore copertura della sorveglianza.

L'indagine conoscitiva sui test utilizzati per la sierodiagnosi della lue ha evidenziato l'opportunità di attivare un programma di verifica esterna di qualità, con l'obiettivo di valutare

le prestazioni delle strutture trasfusionali e di standardizzare le procedure utilizzate. Il programma prevede l'invio alle Strutture trasfusionali di pannelli di quattro campioni a diversi livelli di reattività, che le ST dovranno analizzare con le metodologie abitualmente adottate. I risultati ottenuti saranno trasmessi all'ISS attraverso un software online.

Si prevede, infine, di integrare il programma PETRA con le informazioni relative: i) agli errori nel sistema di raccolta e di preparazione delle unità e ii) alle reazioni avverse nel donatore, come richiesto dal DL 191/05 e dalla Direttiva 2005/61/CE.

## **Elaborazione di un modello per l'istituzione del Registro Nazionale degli interventi di protesi d'anca**

Come più volte sottolineato da esponenti del Ministero della Salute, esiste la necessità di istituire un Registro Nazionale degli impianti protesici ortopedici considerando che ogni anno vengono effettuati circa 120.000 interventi 80.000 dei quali relativi all'anca. Tale esigenza, testimoniata anche a livello internazionale, emerge a fronte delle richieste legate alla valutazione dell'esito dell'intervento, alla sorveglianza e vigilanza post-marketing, al *technology assessment*, alla valutazione costo-efficacia.

L'ISS dal 2002 è stato coinvolto in progetti inerenti vari aspetti di questa tematica:

- *Realizzazione del Registro*
  - Progettazione di registro di protesi d'anca e sua implementazione in cinque Regioni italiane (RIPOP) Ric. Fin. 2002-2005.
  - Studio preliminare ed elaborazione di un modello di registro nazionale degli interventi di sostituzione protesica dell'anca. Accordo di collaborazione Ministero della Salute / ISS (DG Dispositivi medici) 2006-2007.
- *Valutazione dell'esito*
  - EIPA (Esiti di Interventi di protesi di Anca), accordo di collaborazione tra l'ISS e il Ministero della Salute 2002-2004.
  - Qualità dell'intervento di artroprotesi d'anca: studio degli esiti a medio termine (QUAANCA) Ric. Fin. 2002-2005.
  - Mattone "Outcome" del progetto Mattoni.
  - Progetto Europeo "EUPHORIC - EUropean Public Health Outcome Research and Indicators Collection" Public Health Programme 2003-2008, (2004-2008).
- *Valutazione costo-efficacia*
  - "Analisi costo-efficacia degli interventi di artroprotesi di anca", Ric. Fin. 2003-2006.  
In assenza di un Registro Nazionale degli impianti protesici ortopedici e di iniziative di Enti pubblici in questo ambito, l'ISS è stato stimolato ad assumere questa responsabilità da parte di rappresentanti regionali che lo ritengono più idoneo di enti privati ad assumere questo ruolo.  
Il presente progetto, inserito nel piano triennale 2006-2008, scaturisce e costituisce il naturale proseguimento delle attività svolte nei progetti in cui l'ISS è stato coinvolto negli ultimi anni e in particolare si basa sui risultati conseguiti dal progetto ex art. 12 "Progettazione di registro di protesi d'anca e sua implementazione in cinque Regioni italiane" (RIPOP). In quest'ambito l'ISS ha valutato la fattibilità di estendere a livello nazionale l'esperienza di registrazione condotta nelle regioni partecipanti al progetto (Emilia Romagna, Toscana, Lazio, Campania e Puglia). Nel corso del 2005 è stato

costituito un *network* cui partecipano referenti nelle istituzioni preposte alla tutela della salute pubblica di tutte le regioni, del Ministero della Salute e delle Società scientifiche del settore (SIOT, OTODI, Società dell'Anca) che ha portato alla pubblicazione del Rapporto ISTISAN 05/18. È stata evidenziata la presenza di un forte interesse per l'iniziativa da parte di tutte le Regioni e Province Autonome italiane, che sono favorevoli alla realizzazione di un Registro nazionale visto come coordinamento di Registri regionali in cui l'ISS, per il suo ruolo di *super partes* e per l'esperienza maturata nel settore negli ultimi anni, assuma il coordinamento dell'iniziativa.

Tutte le Società scientifiche coinvolte hanno dichiarato di fornire il proprio supporto all'iniziativa. È stato stabilito un rapporto di collaborazione con la CUD (Commissione Unica del Dispositivo Medico).

La valutazione della fattibilità di istituire un registro nazionale degli interventi di protesi di anca ha evidenziato due elementi molto importanti per il prosieguo delle attività: in primo luogo l'accordo di tutte le regioni ad avviare una raccolta dati sistematica basata sull'uso delle SDO integrate da alcune informazioni di tipo clinico e relative al dispositivo, la disponibilità delle Società scientifiche del settore a divulgare e sostenere l'iniziativa nella comunità degli ortopedici, il riconoscimento da parte del Ministero della Salute (DG Dispositivi medici e DG Programmazione) della validità del Registro come strumento per il controllo dei dispositivi impiantati all'interno dell'SSN; quindi la necessità di ovviare alla bassa *compliance* tra gli interventi registrati e quelli effettuati se la raccolta è volontaria e sono utilizzate schede cliniche dettagliate. Si ritiene che l'utilizzo dei flussi informativi correnti integrati con informazioni di tipo clinico non deducibili da SDO e necessarie per implementare procedure di *risk adjustment* possa ovviare a questo problema.

Sebbene il registro permetta di rilevare i fallimenti degli impianti in quanto il paziente deve necessariamente subire un intervento di revisione, risulta comunque indispensabile mettere a punto anche metodiche che consentano di valutare l'esito a breve in quanto la vita media di un dispositivo *in vivo* è di circa dieci anni. Tuttavia la valutazione dell'esito di interventi di sostituzione protesica è materia complessa, come dimostrato da studi condotti in ISS (EIPA e QUAANCA), non basandosi solo sulla valutazione di *endpoint* facilmente rilevabili, come potrebbe essere la mortalità a 30 giorni, ma dipendendo da più fattori quali lo stato di salute del paziente, il servizio prestato nell'ospedale e il dispositivo impiantato. In questo ambito vi è evidenza che la variabile di esito più sintetica e significativa sia la misura della qualità della vita.

Lo studio, che trarrà risorse da più linee di ricerca, si propone di organizzare il Registro nazionale come federazione di Registri regionali basato sull'utilizzo di flussi informativi correnti con il coordinamento dell'ISS e il coinvolgimento di CUD, società scientifiche e aziende. Verranno inoltre studiate metodologie per effettuare una valutazione sistematica dell'esito dell'intervento a breve e medio termine basata su misure della qualità della vita.

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

### **Resoconto attività 2006**

Sono state analizzate le schede di dimissione ospedaliera per gli anni 2001-2003, per tutti i codici ICD9-CM relativi a sostituzioni protesiche ortopediche (8151, 8152, 8153, 81.54, 81.55, 81.80, 81.81, 81.56, 81.57, 81.59, 81.73, 81.84, 81.97). È stata effettuata una mappatura degli interventi effettuati per regione e per residenza del paziente e dell'ospedale. È stata inoltre

effettuata una mappatura di tutti gli ospedali per regione di appartenenza in base ai volumi degli interventi.

Sulla base dell'analisi della diagnosi principale sono stati caratterizzati i pazienti che si sottopongono a intervento di sostituzione protesica dell'anca.

Sono state analizzate le schede di raccolta dati utilizzate nei registri regionali già avviati e/o sperimentati. Considerando la necessità di ottenere una elevata *compliance* (rapporto tra il numero di interventi inseriti nel registro e il numero di interventi effettuati) risulta che la scheda adottata in Lombardia sia la più essenziale e idonea al trasferimento della raccolta dati a livello nazionale, in quanto utilizza come base informativa la SDO integrata da informazioni aggiuntive non presenti in essa ma indispensabili per una successiva valutazione: lato operato, informazioni relative al paziente, etichette dei singoli dispositivi impiantati. Le etichette del dispositivo saranno la chiave di *linkage* con le basi di dati tecniche contenenti informazioni specifiche del dispositivo. Poiché è stato avviato dall'EFORT (*European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology*) il progetto EAR (*European Arthroplasty Register*), e tale progetto collabora con il progetto europeo EUPHORIC (*EUropean Public Health Outcome Research Indicators Collection*) coordinato dall'ISS-CNESPS, si sta procedendo al confronto delle variabili raccolte nella scheda del Registro lombardo con quelle contenute nella scheda EAR in modo che tutte le variabili richieste a livello europeo siano raccolte anche nel registro nazionale italiano (parte desumibili dalle SDO, parte dalla scheda aggiuntiva), permettendo così un domani un confronto dei nostri dati nazionali con i dati di altri Paesi europei. In collaborazione con l'ASP Lazio è stato condotto uno studio di validità sulle SDO. È stata avviata una revisione sistematica della letteratura per evidenziare variabili cliniche da inserire nella scheda aggiuntiva per poter sviluppare successivamente modelli di *risk adjustment*. In collaborazione con la Regione Emilia Romagna è stata inoltre svolta una revisione sistematica sulla valutazione costo-efficacia degli impianti di protesi di anca.

È stato fornito supporto tecnico alla CUD nella redazione della Classificazione Nazionale dei Dispositivi Medici per quanto riguarda i dispositivi protesici dell'anca.

Sono stati avviati contatti con i referenti della CUD per quanto riguarda l'utilizzo del Repertorio o di altri basi di dati tecniche (CIVAB) nell'ambito del Registro nazionale.

### **Attività programmata 2007**

Nel corso del 2007 verrà organizzato un workshop con i referenti di tutte le regioni, del Ministero della salute, delle Società scientifiche sia per fornire informazioni sul contesto normativo in cui il Registro si sta inserendo, sulle attività svolte dalla CUD (CND - Classificazione Nazionale Dispositivi medici e Repertorio) e sulle difficoltà incontrate dalle regioni che hanno avviato un registro sia per raccogliere la disponibilità delle regioni per un arruolamento progressivo.

Verrà avviata la sperimentazione della raccolta dati basata sull'utilizzo di flussi correnti integrati da informazioni aggiuntive relative allo stato di salute del paziente e al dispositivo medico. Tale attività coinvolgerà le tre regioni italiane in cui è già attivo un registro regionale (Lombardia, Emilia Romagna, Puglia).

Verrà avviata la progettazione del sito web del registro.

Continuerà la collaborazione con l'EAR (*European Arthroplasty Register*) e in seno a questa verrà studiata la possibilità di costituire un *network* di Paesi europei per realizzare una base di dati dei dispositivi ortopedici.

Verrà finalizzata la revisione sistematica sul costo-efficacia degli impianti.

Verranno valutate le basi di dati tecniche da utilizzare per il Registro.

## **European AIDS Treatment Network (NEAT)**

Nell'ambito del VI Programma Quadro di Ricerca Europeo (FP6-2005-LIFESCIHEALTH-6, nell'area LSH-2005-2.3.0-1 "HIV/AIDS Therapeutic Clinical trials network - NETWORK OF EXCELLENCE") la Commissione Europea ha assegnato all'ISS il coordinamento di un esteso *Network of Excellence* sulla ricerca clinica HIV/AIDS in Europa.

Il *Network (NEAT – European AIDS Treatment Network)* coinvolge 37 Istituzioni partner in 16 Paesi Europei, con oltre 350 centri clinici affiliati. La missione di NEAT è quella di rafforzare la capacità europea di fare ricerca clinica nel settore HIV. Il *network* clinico e di laboratorio realizzato costituisce una massa critica di risorse e competenze in grado di promuovere, guidare e accelerare le attività di ricerca clinica in questo delicato settore, complementando l'attività di ricerca condotta dalle industrie farmaceutiche.

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

### **Resoconto attività 2006**

Durante il 2006 si è svolta l'importante fase di valutazione da parte della Commissione Europea. Dopo questa importante fase, che ha avuto esito positivo, è iniziata la negoziazione con la Commissione Europea: il progetto ha ricevuto 12.5 milioni di euro per il periodo 2007-2011.

L'avvio del progetto è previsto per il primo febbraio 2007.

### **Attività programmata 2007**

NEAT ha una durata prevista di quattro anni (2007-2011). In questo periodo NEAT mobilizzerà circa 340 sperimentatori e 81 studenti di dottorato.

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

Il Programma Comune delle Attività del NEAT strutturato in 14 *Work Packages*, prevede tre principali aree di intervento:

- promozione dell'integrazione e armonizzazione della ricerca clinica a livello europeo;
- conduzione coordinata di attività di ricerca clinica;
- diffusione dell'Eccellenza attraverso programmi di formazione.

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

- l'Assemblea delle Istituzioni partner;

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

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

HIV/AIDS, malaria, tubercolosi (*poverty related diseases*) affliggono numerosi Paesi in via di sviluppo al punto di ostacolare lo sviluppo economico e sociale. L'affrancamento dalla povertà in questi Paesi passa anche attraverso la lotta contro queste malattie. Ciò rappresenta un obiettivo fondamentale delle politiche comunitarie e una delle priorità del piano d'azione della Commissione Europea. Il Programma d'Azione "Azione accelerata di lotta contro l'HIV/AIDS, la malaria e la tubercolosi nel quadro della riduzione della povertà" concernente le malattie connesse alla povertà, approvato dal Consiglio nel 2000 e dal Parlamento Europeo nel 2001, ha previsto il rafforzamento dei finanziamenti pubblici e il coordinamento della ricerca a livello europeo per lo sviluppo di nuovi farmaci, vaccini o strategie terapeutiche per affrontare le tre malattie in questione.

Gli Stati Membri dell'Unione Europea hanno pertanto riconosciuto la necessità di un impegno politico comune e di uno sforzo congiunto per valorizzare gli investimenti realizzati dall'Europa nella lotta contro le *poverty related diseases*.

In questo contesto, la DG Ricerca della Commissione ha istituito un partenariato per gli studi clinici tra Europa e i Paesi in Via di Sviluppo con lo scopo di finanziare e coordinare ricerca e studi clinici per lo sviluppo di nuove strategie per la lotta ad HIV/AIDS, malaria e tubercolosi. Tale iniziativa è denominata *European and Developing Countries Clinical Trial Partnership - EDCTP* (Partenariato Europa-Paesi in Via di Sviluppo per gli Studi Clinici).

La base politica dell'EDCTP è rappresentata dall'adozione dell'art. 169 del trattato dell'Unione, che prevede la realizzazione di un programma congiunto, e consente alla Comunità Europea di partecipare a programmi di ricerca intrapresi collaborativamente da diversi Stati Membri. L'Articolo 169 è adottato mediante un processo di co-decisione tra il Parlamento Europeo e il Consiglio. Attori politici del processo di adozione dell'Articolo 169 sono gli Stati Membri, mentre gli attori operativi sono i responsabili dei programmi nazionali.

L'EDCTP è il primo progetto Comunitario ad aver percorso la via dell'Articolo 169 e ha formalmente preso avvio il 26 giugno 2003. La struttura legale che l'assemblea degli Stati Membri si è data per il governo dell'iniziativa è quella di un Gruppo Europeo di Interesse Economico (GEIE), o *European Economic Interest Grouping* (EEIG). Questo è composto dagli Enti Governativi Nazionali dei Paesi partecipanti identificati da ciascuno Stato Membro. Il nostro Paese è rappresentato dall'ISS, su delega del MIUR.

L'EDCTP - EEIG si compone di tre organi:

- L'Assemblea. È il principale organo decisionale dell'EEIG. Essa delibera su aspetti legali, finanziari e di governo e fornisce l'approvazione finale dei piani strategici e operativi sviluppati dal *Partnership Board*.
- Il *Partnership Board*. È l'organismo tecnico-scientifico dell'EDCTP. Si compone di 15 esperti, di cui 12 votanti e tre osservatori (due nominati dalla Commissione e uno dall'OMS). Ha il compito di studiare e proporre all'Assemblea tutti gli interventi più

appropriati, nell'ambito della ricerca clinica e di quanto ad essa propedeutico (*capacity building* e interventi strutturali), per la lotta alle tre malattie.

- Il Segretariato. Ha una sede a L'Aia e una sede distaccata in Sud Africa. È l'organismo esecutivo delle attività dell'EDCTP. Esso implementa le politiche e le strategie del programma stabilite dall'Assemblea.

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

### Resoconto attività 2006

L'ISS è rappresentato in seno all'Assemblea degli Stati Membri; dall'autunno 2005 un ricercatore ISS è stato nominato *Vice-Chair* dell'Assemblea e un altro è stato indicato quale *European Networking Officer* per l'ISS e incaricato dell'attività di coordinamento delle politiche nazionali nell'ambito del progetto di *Networking Nord-Nord*, facendo parte inoltre della ENNP Task Force, istituita nel marzo 2007.

L'EDCTP costituisce una novità assoluta in termini di portata e di ambizione. Coinvolge e abbraccia tutte le attività di ricerca e di sviluppo clinico svolte dagli Stati Membri e dalla Commissione Europea, e segue tre grandi obiettivi intrinsecamente legati alle politiche europee globali:

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

L'ISS ha apportato, fin dalle fasi iniziali di questa iniziativa, un significativo contributo al suo pieno successo, lavorando con grande impegno e riconoscimento nel 2006 in ordine ai temi legati ai tre grandi obiettivi di cui sopra. L'ISS ha partecipato attivamente alle attività di governo, coordinamento della ricerca e *networking* dell'EDCTP. In particolare l'ISS, in seno all'EDCTP, ha contribuito a promuovere nel 2006 numerose attività di *Networking* (Nord-Nord, Sud-Sud e Nord-Sud), a lanciare bandi per attività di *capacity building* e ricerca clinica in Africa, a coadiuvare il Segretariato nelle sue funzioni e nelle sue attività. Inoltre l'ISS sollecita e promuove la partecipazione di altre istituzioni nazionali ai bandi lanciati dall'EDCTP su indicazione dell'Assemblea.

Tutte le attività svolte e promosse dall'EDCTP, i bandi lanciati (aperti e chiusi), i meeting e i convegni promossi e quanto altro sono consultabili sul sito [www.edctp.org](http://www.edctp.org).

### Attività programmata 2007

Nel corso del 2007 l'ISS si propone di proseguire e intensificare le attività condotte nel 2006. In particolare continueranno ad essere seguiti i lavori dell'Assemblea, del Segretariato, le attività di *Networking*, i programmi di *capacity building* e di ricerca clinica. Inoltre proseguirà l'attività di promozione di altre istituzioni italiane nei diversi contesti in cui l'EDCTP opererà. Si lavorerà infine a migliorare la comunicazione e la collaborazione interna ed esterna al fine di "fare sistema" a livello istituzionale e a livello Paese per garantire la migliore performance possibile del "sistema Italia" in un contesto così rilevante e ricco (600 ml di Euro in sette anni) non solo per la salute e la prosperità dei popoli dell'Africa sub-sahariana, ma anche per il comparto della ricerca e della cooperazione nazionale.



## Incidenti in ambienti di civile abitazione

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

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

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

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

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

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

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

### Resoconto attività 2006

Nel corso del 2006 sono stati presentati i risultati della prima fase del Sistema Informativo Nazionale sugli Incidenti in Ambiente di Civile Abitazione (SINIACA), attivato presso questo Istituto ai sensi dell'art. 4 della legge 3 dicembre 1999, n. 493 sulla base della rilevazione degli infortuni domestici condotta in collaborazione con gli osservatori epidemiologici regionali e le unità sanitarie locali. Come noto la normativa di settore sulla sicurezza domestica prevede, relativamente al sistema informativo attivato presso l'ISS, la valutazione e l'elaborazione dei dati rilevati sugli infortuni domestici e la stesura di una relazione annuale sul numero di tali infortuni e sulle loro cause (art. 4, comma 1, lettere a) e d) legge 3 dicembre 1999, n. 493).

I risultati di cui ivi si discute si riferiscono agli anni 2003-2004. La laboriosità e la ponderosità del lavoro di avvio di un sistema che per la prima volta affronta in maniera sistematica il tema in Italia mediante una sorveglianza su vasta scala, la quale ha coinvolto le Regioni italiane e oltre 60 centri di Pronto Soccorso ospedaliero in 16 di dette Regioni, ha comportato che i primi dati si siano resi disponibili solo nel corso dell'anno 2005. Onde poter diffondere prontamente i primi risultati elaborati si è provveduto a presentare una relazione di sintesi sullo stato di attuazione del sistema al Parlamento, in sede di audizione della Commissione Parlamentare di Inchiesta del Senato sugli Infortuni sul Lavoro e c.d. "morti bianche" (gruppo di lavoro "infortuni domestici"), e presso l'ufficio di Bonn del Centro Europeo per l'Ambiente e la Salute dell'Organizzazione Mondiale di Sanità. Tale relazione di sintesi è stata messa a disposizione del pubblico in versione italiana e inglese sul sito internet dell'ISS ([http://www.iss.it/binary/ampp/cont/Home\\_def.1152884525.pdf](http://www.iss.it/binary/ampp/cont/Home_def.1152884525.pdf)) e su quello europeo dell'OMS ([http://www.euro.who.int/Housing/Activities/20050407\\_1](http://www.euro.who.int/Housing/Activities/20050407_1)). Inoltre, questa

documentazione è stata versata in copia all'archivio della Commissione d'inchiesta Infortuni sul lavoro e "morti bianche" (vedi relazione finale gruppo lavoro "infortuni domestici", atti parlamentari-documenti Senato della Repubblica XIV legislatura).

I dati del sistema relativi al periodo 2003-2004 sono continuati ad affluire dalle Regioni nel corso del 2006 e a giugno di tale anno si è raggiunto un livello di affidabilità e completezza degli stessi tale da consentire la produzione di un rapporto finale che presentasse in forma analitica i risultati ottenuti. A giugno 2006 la lavorazione di tale documento è cominciata, portando alla produzione di una valida bozza a fine luglio e trovando conclusione agli inizi di ottobre in concomitanza con il convegno nazionale "Incidenti Domestici: dalla Conoscenza alla Prevenzione", tenutosi a Rovigo e organizzato dall'ISS in collaborazione con la Regione Veneto nell'ambito di specifica convenzione tra il nostro Istituto e sette Aziende Sanitarie Locali sul territorio nazionale (progetto ASPID) per la sorveglianza degli incidenti domestici secondo gli standard europei di rilevazione degli incidenti presi a riferimento nella corrispondente convenzione attiva tra l'ISS e la Commissione Europea. Oggetto principale del programma del convegno è stata la presentazione, agli addetti ai lavori e agli operatori che a livello territoriale hanno contribuito alle attività del SINIACA, dei risultati del sistema per il biennio in questione. Inoltre, sono stati presentati i risultati della sorveglianza degli incidenti domestici effettuata nel corso dell'anno 2005 secondo la codifica europea degli incidenti domestici e del tempo libero (HLA 2002). Tale ultima attività per il livello analitico di rilevazione richiesto e l'alto costo informativo associato è stata condotta su un campione di sette centri ospedalieri di approfondimento in possesso di consolidata esperienza specifica nella sorveglianza degli incidenti.

Poiché i dati presentati hanno suscitato un vasto interesse e avuto un'accoglienza molto positiva da parte degli operatori del settore e delle autorità politiche e istituzionali presenti al convegno, si è ritenuto necessario assicurarne la più vasta diffusione possibile presso il pubblico onde consentire la formazione di una base conoscitiva comune e di una corretta percezione dei rischi di incidente associati all'ambiente domestico non solo fra i referenti istituzionali del settore, ma anche presso gli operatori professionali e la popolazione in generale. In questa ottica si è provveduto nel corso dell'anno 2006 a pubblicare in forma estesa il rapporto SINIACA relativo al biennio 2003-2004, in forma di libro per i tipi della Franco Angeli ("Ambiente casa. La sicurezza domestica dalla conoscenza alla prevenzione" a cura di A. Pitidis e F. Taggi, Franco Angeli editore, Milano 2006. ISBN 88-464-7973-4).

### **Attività programmata 2007**

Nel corso dell'anno il Sistema SINIACA verrà ulteriormente consolidato in quanto è prevista la partecipazione di nuove Regioni.

Peraltro verranno migliorate ed estese le procedure di analisi statistica dei risultati raccolti presso i Centri di Pronto Soccorso che partecipano al sistema.

## **Laboratori di riferimento nazionali e internazionali**

Il Dipartimento SAAN svolge da tempo un'intensa attività di ricerca, sorveglianza e controllo nel settore dei residui di farmaci, anabolizzanti e contaminanti negli animali e negli alimenti di origine animale, in quello delle infezioni da *Escherichia coli* O157 e altri *E. coli* verocitotossina produttori (VTEC) nell'uomo e negli animali e in quello delle encefalopatie spongiformi trasmissibili (EST) degli animali. Grazie a queste attività e all'eccellenza

scientifica raggiunta, il Dipartimento svolge nei seguenti settori il ruolo di laboratorio di riferimento, a livello nazionale o della Comunità Europea (CE):

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

Riferimenti normativi e funzioni. Nell'ambito delle azioni per la sicurezza alimentare riveste fondamentale importanza l'attività di ricerca e di controllo estesa alla filiera produttiva, finalizzata alla valutazione del rischio da residui di sostanze ad azione farmacologica, di loro prodotti di trasformazione, e di agenti contaminanti che si trasmettono agli alimenti di origine animale e possono costituire un rischio per la salute umana (Direttiva 96/23/CEE, e DL.vo 336/1999). Allo scopo di assicurare la qualità dei dati rilevanti ai fini della sicurezza degli alimenti di origine animale, l'UE ha ritenuto indispensabile la strutturazione di una rete di laboratori qualificati, con strutture centrali di consulenza tecnico-scientifica, i Laboratori Comunitari di Riferimento (LCR), strutture intermedie di coordinamento a livello nazionali e di consulenza su aspetti tecnico-scientifici – i Laboratori Nazionali di riferimento (LNR) – e strutture operative – i Laboratori nazionali (IZS) – a cui è affidato il controllo su territorio. Dal 1989 l'ISS è designato Laboratorio Nazionale di Riferimento per i residui. Tale funzione è stata recentemente riconfermata, individuando nel Dipartimento di Sanità Alimentare e Animale il LNR per i residui. Le attività tecnico-scientifiche del LNR per i residui sono svolte dal Reparto "Rischio chimico nella filiera produttiva e qualità del controllo". Le attività di ricerca e di controllo dei due LNR sono svolte dal reparto Rischio chimico nella filiera produttiva e qualità del controllo, e si integrano con le attività di controllo dei medicinali veterinari, compresi gli studi per l'autorizzazione al commercio e l'attività di farmacovigilanza, recentemente ridefinite dalla Direttiva 2001/82/CE, e con le ricerche finalizzate all'analisi del rischio per la sicurezza alimentare. Per l'attività dei LNR è prevista, in base all'art. 5, punto e) del DL.vo 432/1998, l'erogazione di contributi finanziari specifici. Con la Direttiva 96/23/CE, recepita con DL.vo 336/99, sono stati ridefiniti i compiti dell'LNR, individuato quale struttura centrale a livello nazionale di collegamento fra i quattro LCR e i laboratori di controllo nazionali. Al LNR è affidato il coordinamento delle attività tecnico-scientifiche degli IZS; l'assistenza al Ministero della Salute per l'elaborazione del Piano annuale di sorveglianza (PNR); il coordinamento delle norme tecniche e dei metodi di analisi per la ricerca dei residui; la valutazione dell'applicabilità dei metodi forniti dai LCR; l'intervento con metodi di riferimento in caso di contestazioni di risultati delle analisi effettuate dai Laboratori nazionali; lo sviluppo di metodi, nella attesa che vengano stabiliti metodi in sede comunitaria; l'organizzazione di prove comparative per la verifica delle competenze dei laboratori nazionali; la diffusione delle informazioni fornite dai LCR; l'implementazione dei sistemi qualità dell'LNR e dei laboratori nazionali.

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

Con regolamento 378/2005, il Dipartimento di Sanità Alimentare ed Animale è stato designato anche LNR per gli additivi nei mangimi, nell'ambito del Consorzio di Laboratori Nazionali di riferimento (LNRs) europei. Il LNR deve svolgere attività a sostegno del *Community Reference Laboratory* (CRL) in materia di valutazione e validazione dei metodi per gli additivi nei mangimi per fornire pareri per l'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA). Le attività tecnico-scientifiche del LNR per i residui sono svolte dal Reparto "Rischio chimico nella filiera produttiva e qualità del

controllo”. Il LNR ha compiti di consulenza per il Laboratorio Comunitario di Riferimento in materia di valutazione e validazione dei metodi per gli additivi nei mangimi per fornire pareri per l’Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA).

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

Il Laboratorio Comunitario di Riferimento per i residui è stato istituito con mandato comunitario negli anni ‘90. Il CRL-ISS è stato riconfermato responsabile per gli elementi chimici. La Direttiva del Consiglio 96/33/CE elenca i compiti e le funzioni dei Laboratori Comunitari di Riferimento (LCRs). In particolare il CRL-ISS si occupa di:

- sviluppo e validazione di metodi analitici attraverso tecniche strumentali innovative e adeguate ad esigenze analitiche dinamiche (livelli di concentrazione, prestazioni ecc.);
- fornire supporto tecnico e scientifico ai LNRs degli Stati Membri dell’UE in termini di metodi di analisi e di implementazione di sistemi qualità;
- produrre risultati analitici in caso di controversie tra Stati Membri;
- fornire assistenza tecnica e scientifica alla Commissione Europea;
- organizzare Circuiti interlaboratoriali tra gli LNRs al fine di armonizzare i metodi di analisi in uso negli Stati Membri, mantenere e dimostrare l’affidabilità dei Laboratori stessi;
- organizzare riunioni tecniche e convegni per discutere sia problemi analitici che interpretativi delle norme in vigore;
- concertare l’operato dei quattro LCRs nei confronti degli LNRs;
- predisporre e aggiornare, secondo un progetto d’interazione reciproca permanente, l’*Handbook of Analytical Methods for Trace Elements as Adopted by National Reference Laboratories for Residues of the European Union* allo scopo di raccogliere i metodi analitici e realizzare uno strumento di armonizzazione delle diverse strategie sperimentali degli LNRs. Per la realizzazione del suo mandato, il CRL-ISS considera fondamentale lo sviluppo e il mantenimento di un sistema di gestione della qualità conforme alla norma ISO/IEC/17025.

– *Laboratorio nazionale di riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle encefalopatie spongiformi trasmissibili (EST) degli animali*

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

(Decisione 2003/100/CE) rappresenta una strategia innovativa e di enormi proporzioni nella gestione di una malattia trasmissibile. Tuttavia proprio in quanto ambiziosa e innovativa tale strategia ha la necessità di accompagnare la sorveglianza ad una attenta attività di ricerca.

- *Laboratorio nazionale di riferimento per le infezioni da Escherichia coli e Community Reference Laboratory (CRL) for Escherichia Coli, including Verotoxigenic E. Coli (VTEC)*

Le infezioni da VTEC costituiscono un grave problema di sanità pubblica e sono incluse dalla UE nella lista ad elevata priorità delle zoonosi da sorvegliare e controllare (Direttiva 2003/99 EC sulla sorveglianza e il controllo delle zoonosi). Il Dipartimento svolge da tempo un'intensa attività di ricerca, sorveglianza e controllo sulle infezioni da VTEC, sia in campo veterinario che medico. Pur in assenza di una designazione "ufficiale", il Dipartimento ha svolto in questi anni un ruolo di riferimento tecnico-scientifico su questa tematica per le strutture dell'SSN (Istituti Zooprofilattici Sperimentali laboratori di microbiologia clinica, ARPA) e ha rappresentato l'Italia in numerose iniziative a livello europeo. Nel 2006, il Dipartimento è stato designato dal Ministero della Salute quale Laboratorio Nazionale di Riferimento per le infezioni da *Escherichia coli* e dalla Commissione Europea quale *Community Reference Laboratory (CRL) for Escherichia Coli, including Verotoxigenic E. Coli (VTEC)*. Le attività di ricerca in corso riguardano aspetti relativi alla virulenza e all'evoluzione dei principali cloni di VTEC, alla tipizzazione molecolare degli stipiti a fini epidemiologici, alla messa a punto di strumenti e metodi diagnostici innovativi per la diagnosi di infezione e la ricerca negli alimenti. Le attività di sorveglianza includono la partecipazione al sistema europeo di sorveglianza delle infezioni enteriche ENTER-NET, come laboratorio di riferimento italiano per le infezioni da VTEC. L'attività è basata principalmente sulla sorveglianza nazionale della sindrome emolitico-uremica (SEU) la complicanza più caratteristica e grave dell'infezione da VTEC. I risultati della sorveglianza sono disponibili per la consultazione attraverso il portale web dell'ISS. In ambito veterinario vengono condotti studi sulla prevalenza dei VTEC nelle popolazioni animali e nei prodotti di origine animale, insieme alla tipizzazione e caratterizzazione molecolare dei ceppi isolati. Tali studi forniscono le informazioni di base per tracciare le principali vie di trasmissione dell'infezione lungo la filiera di produzione degli alimenti.

### **Resoconto attività 2006**

Nel corso del 2006 è continuato il processo di implementazione del sistema di gestione per la qualità (SGQ) a carattere dipartimentale, esteso a tutti i laboratori di riferimento a carattere nazionale o internazionale, in conformità a quanto previsto dalle normative in merito all'accreditamento dei laboratori di prova e per il miglioramento delle prestazioni fornite.

- *Laboratorio nazionale di riferimento per i residui di sostanze ad effetto anabolizzante, di medicinali veterinari e di contaminanti negli animali vivi e nei loro prodotti*

Le attività sono state finalizzate prioritariamente alla conformità del LNR alla norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025 e alle disposizioni in materia di controllo ufficiale dei residui di medicinali negli animali vivi e loro prodotti. È stata portata a compimento l'attività di consulenza tecnico scientifica per gli IZS in materia di sviluppo di metodi di prova, criteri di validazione e stima dell'incertezza di misura. Nell'ambito dell'attività di consulenza e di assistenza tecnica al Ministero della Salute sono stati valutati i rischi in base ai risultati del Piano Nazionale Residui (PNR) 2005, dei programmi di ricerca e alle indicazioni

degli IZS e individuati i fattori di rischio per la predisposizione del PNR 2006. In relazione allo sviluppo di metodi di prova e di linee guida per la validazione e la stima dell'incertezza di misura per la ricerca di residui e trasferimento di POS agli IZS, sono stati predisposti e trasferiti ai laboratori di controllo nazionale n. 14 metodi di prova per la ricerca di anabolizzanti e corticosteroidi in matrici biologiche e in alimenti, di sostanze vietate in matrici biologiche e in alimenti di origine animale e di sostanze vietate e additivi nei mangimi. Rielaborati i criteri di validazione dei metodi di prova e di stima dell'incertezza di misura sulla base della Decisione 2002/657/CE e della norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025. A tal fine sono state periodicamente organizzate riunioni con gli IZS. Effettuate attività di controllo in materia di residui di medicinali veterinari e di promotori di crescita in matrici biologiche e in alimenti, di specialità medicinali veterinarie e di additivi negli alimenti per animali, per un totale di n. 64 controlli. Nell'ambito delle attività di implementazione del SGQ sono stati completati i lavori di validazione di n. 19 metodi di prova sulla base delle indicazioni degli ispettori del *Food and Veterinary Office* (FVO) della CE, ed è stata predisposta una procedura sui criteri di validazione dei metodi di prova e di stima dell'incertezza di misura.

– *Laboratorio nazionale di riferimento per gli additivi nei mangimi*

Nell'ambito delle attività a sostegno del *Community Reference Laboratory* per l'autorizzazione degli additivi per mangimi, è stata valutata l'affidabilità delle metodologie analitiche proposte per la determinazione di principio attivi antiossidanti, promotori della crescita, coccidiostatici e istomonostatici nelle premiscele e nei mangimi, nonché per la determinazione dei residui marcatori dei principi attivi nei tessuti bersaglio e nei prodotti di origine animale.

– *Laboratorio comunitario di riferimento residui*

Sono state ottemperate sia attività che hanno normalmente cadenza annuale (workshop, esercizi interlaboratorio) sia quelle altre articolate in programmi pluriennali (in particolare, lo sviluppo di metodi di analisi).

– *Laboratorio nazionale di riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle encefalopatie spongiformi trasmissibili degli animali*

Per quanto concerne l'attività di ricerca, il Dipartimento SAAN partecipa a progetti di ricerca, nazionali e internazionali, nei seguenti settori:

- patogenesi delle malattie da prioni;
- fattori genetici di resistenza/suscettibilità;
- basi molecolari della "diversità di ceppo" e sviluppo di metodiche di caratterizzazione molecolare e biologica dei ceppi;
- sviluppo di modelli animali suscettibili per gli studi di trasmissione;
- basi molecolari della "barriera di specie".

In relazione alle funzioni specifiche di riferimento nazionale per la genetica e la caratterizzazione dei ceppi di Encefalopatie spongiformi trasmissibili (EST), l'attività ha interessato:

- analisi del gene della proteina prionica (PrP) in tutti i casi di EST ovina confermati in Italia, nonché in un campione rappresentativo della popolazione degli ovini regolarmente macellati;
- caratterizzazione dei ceppi e discriminazione tra scrapie e BSE in tutti i casi di EST ovi-caprina confermati in Italia;

- supporto tecnico-scientifico al Ministero della Salute e all'SSN per l'attuazione del Piano di selezione nazionale degli ovini per la resistenza alle EST;
  - sviluppo e trasferimento di metodiche di analisi genetica ai laboratori che effettuano le analisi;
  - controanalisi genetiche su campioni oggetto di contenzioso;
  - armonizzazione di metodi di analisi impiegati dai laboratori riconosciuti e organizzazione di prove interlaboratorio;
  - addestramento tecnico ad operatori dell'SSN;
  - attività ispettiva e di verifica nei laboratori che eseguono analisi genetiche su richiesta del Ministero della Salute;
  - assolvimento dei debiti informativi verso la Commissione Europea, il Ministero della Salute, il Centro di Riferenza Nazionale, gli IIZZSS e altri Enti.
- *Laboratorio nazionale di riferimento per le infezioni da Escherichia coli e Community Reference Laboratory (CRL) for Escherichia coli, including verotoxigenic E. Coli (VTEC)*
- Il Dipartimento ha iniziato a svolgere le attività di coordinamento a livello nazionale ed europeo rispettivamente del Laboratorio Nazionale di Riferimento per le infezioni da *Escherichia coli* e del *Community Reference Laboratory (CRL) for Escherichia Coli, including Verotoxigenic E. Coli (VTEC)*.

### **Attività programmata 2007**

Nell'anno 2007 sarà portato a termine il processo di implementazione di un sistema di gestione per la qualità a carattere dipartimentale.

- *Laboratorio nazionale di riferimento per i residui di sostanze ad effetto anabolizzante, di medicinali veterinari e di contaminanti negli animali vivi e nei loro prodotti*
- Nel Reparto "Rischio chimico nella filiera produttiva e qualità del controllo" sono state concentrate le competenze riguardanti i residui di sostanze vietate e di medicinali veterinari e i contaminanti (direttiva 96/23/CE), gli alimenti per animali e i medicinali veterinari in commercio (Accordo siglato fra Ministero della Salute e ISS - Piano di Controllo Annuale). Obiettivo prioritario è la conformità delle attività di prova del LNR per i residui di medicinali negli animali vivi e negli alimenti e del LNR per gli additivi nei mangimi alla norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025 e alle disposizioni in materia di controllo ufficiale. Sarà inoltre fornita l'assistenza al Ministero della Salute per la predisposizione del Piano di sorveglianza 2007 e ai laboratori nazionali di controllo con l'organizzazione di circuiti interlaboratorio e il trasferimento di metodi di prova validati.
- *Laboratorio comunitario di riferimento residui*
- Alcune attività del CRL-ISS hanno cadenza annuale (workshop, esercizi interlaboratorio) mentre altre, rappresentando i suoi compiti istituzionali, si articolano in programmi pluriennali. Questo è particolarmente vero per quello che riguarda lo sviluppo di metodi di analisi; questi ultimi devono rispecchiare le conoscenze scientifiche e tecnologiche più avanzate e riguardare le problematiche più significative per la tutela della salute. In relazione al ruolo di assistenza tecnica e scientifica alla Commissione Europea e ai Laboratori Nazionali di Riferimento degli Stati Membri, il CRL-ISS deve essere in grado di fornire prestazioni di elevato livello; pertanto, predispone per il personale, sugli argomenti di competenza, piani di aggiornamento continuo. In funzione di tutto ciò, il

CRL-ISS deve essere necessariamente accreditato ai sensi della norma ISO/ IEC/17025 e impegnarsi ad operare in conformità ad essa.

– *Laboratorio nazionale di riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle encefalopatie spongiformi trasmissibili degli animali*

Attraverso atti formali (Decreto 17 dicembre 2004; prot. DGVA.VIII/40081/P-I.8.d/28 del 22/12/2004, Prot. DGVA.VIII/22088/P-I.8.d/48 del 15/07/2004), il Ministero della Salute ha attribuito all'ISS specifiche funzioni di riferimento nazionale per la genetica e la caratterizzazione dei ceppi di EST: In particolare, il Dipartimento SAAN svolge le seguenti attività: i) analisi del gene della proteina prionica (PrP) in tutti i casi di EST ovina confermati in Italia, nonché in un campione rappresentativo della popolazione degli ovini regolarmente macellati; ii) caratterizzazione dei ceppi e discriminazione tra scrapie e BSE in tutti i casi di EST ovi-caprina confermati in Italia; iii) supporto tecnico-scientifico al Ministero della Salute e all'SSN per l'attuazione del Piano di selezione nazionale degli ovini per la resistenza alle EST; iv) sviluppo e trasferimento di metodiche di analisi genetica ai laboratori che effettuano le analisi; v) controanalisi genetiche su campioni oggetto di contenzioso; vi) armonizzazione di metodi di analisi impiegati dai laboratori riconosciuti e organizzazione di prove interlaboratorio; vii) addestramento tecnico ad operatori dell'SSN; viii) attività ispettiva e di verifica nei laboratori che eseguono analisi genetiche su richiesta del Ministero della Salute; ix) assolvimento dei debiti informativi verso la Commissione Europea, il Ministero della Salute, il Centro di Riferenza Nazionale, gli IIZZSS e altri Enti. Attività di ricerca. Il Dipartimento SAAN partecipa a progetti di ricerca, nazionali e internazionali, nei seguenti settori: i) patogenesi delle malattie da prioni; ii) fattori genetici di resistenza/suscettibilità; iii) basi molecolari della "diversità di ceppo" e sviluppo di metodiche di caratterizzazione molecolare e biologica dei ceppi; iv) sviluppo di modelli animali suscettibili per gli studi di trasmissione; v) basi molecolari della "barriera di specie".

– *Laboratorio nazionale di riferimento per le infezioni da Escherichia coli e Community Reference Laboratory (CRL) for Escherichia coli, including verotoxigenic E. coli (VTEC)*

Il Dipartimento continuerà a svolgere le attività di coordinamento a livello nazionale ed europeo rispettivamente del Laboratorio Nazionale di Riferimento per le infezioni da *Escherichia coli* e del *Community Reference Laboratory (CRL) for Escherichia Coli, including Verotoxigenic E. Coli (VTEC)*. In particolare:

- organizzazione e sviluppo di piani di monitoraggio in accordo con la Direttiva 2003/99/EC;
- sviluppo e validazione di metodi di campionamento e analisi;
- organizzazione di corsi e workshop per i Laboratori Nazionali di Riferenza;
- collaborazione alle attività di sorveglianza, di queste infezioni, sviluppate dall'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) e dall'*European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)*.

## Lotta al doping sportivo

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

La Legge attribuisce al Ministero della Salute i seguenti compiti:



- stabilire e aggiornare per decreto, d'intesa con il Ministero per i Beni e le Attività Culturali, le classi di sostanze dopanti e le pratiche mediche proibite;
- stabilire, per decreto, i requisiti organizzativi e di funzionamento dei laboratori non accreditati dal CIO;
- istituire la commissione per la vigilanza e il controllo sul doping e per la tutela della salute nelle attività sportive, presiedere la commissione e stabilirne le modalità di organizzazione e funzionamento.

Con Decreto del 13 aprile 2001 (GU 8 maggio 2001 n. 105) sono state stabilite le modalità per l'esercizio della vigilanza da parte dell'ISS sui laboratori preposti al controllo sanitario dell'attività sportiva.

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

### **Resoconto attività 2006**

In base all'accordo di collaborazione tra l'ISS e la Commissione per la vigilanza e il controllo sul doping per la tutela della salute nelle attività sportive (CVD), si elencano le attività riguardo al doping: .

- Nel corso del 2006 sono state effettuate 87 missioni 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. Tale programma è stato regolato per il 2006 dalla convenzione del 05/10/2005 scaduta il 04/10/2006 e dalla successiva convenzione del 11/10/2006 tuttora in corso.
- Riguardo l'attività di formazione/informazione sul doping nel corso del 2006 sono stati coordinati 24 progetti (dalla stipula della convenzione alla chiusura), 23 con enti esterni e uno interno all'ISS.
- È stato organizzato il 23/01/2006 in ISS il III convegno nazionale "La tutela della salute nelle attività sportive e la lotta contro il doping" in collaborazione con il Ministero della Salute.
- È stato prodotto il report finale del progetto *Reporting System Doping Antidoping* concluso in febbraio 2006 ed è stata stipulata una nuova convenzione in continuità con la precedente che ha permesso l'aggiornamento del *Reporting System* per tutto l'anno 2006.
- È stata stipulata una convenzione tra la CVD e l'ISS per la realizzazione di corsi di formazione, riproduzione di materiali informativi per gli Enti di Promozione Sportiva Nazionali sulla tutela della salute nelle attività sportive e di prevenzione del doping. Sono stati organizzati due corsi di formazione : il primo si è svolto dal 6 all'8 novembre e il secondo dal 4 al 6 dicembre 2006.

### **Attività programmata 2007**

È in programma un progetto sperimentale di informazione per la lotta al doping che prevede il monitoraggio e la revisione di materiali già prodotti e la loro riproposta e distribuzione come utili supporti alle campagne di informazione e prevenzione.

Sarà stipulato un nuovo accordo con la CVD per organizzare un Master per ispettori investigativi antidoping rivolto ai NAS.

Continueranno le attività ispettive per effettuare il programma di vigilanza sul doping.

Sarà organizzato in ISS il IV Convegno sul doping, in collaborazione con il Ministero della Salute già programmato per il 03/04/2007.

Continueranno le attività di aggiornamento del *Reporting System Doping Antidoping*.

Continueranno i Corsi di formazione e la produzione di materiale per gli Enti di promozione Sportiva.

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

Ai fini del successo dell'intera politica sulla sicurezza alimentare la disponibilità di un approccio analitico affidabile ed efficiente assume un'importanza strategica e una valenza trasversale, estendendosi dalla qualifica delle informazioni scientifiche, decisive per la valutazione del rischio, fino a garantire l'efficacia delle attività di autocontrollo e di controllo ufficiale nell'intera filiera. L'individuazione di efficienti strategie di controllo ufficiale dei prodotti alimentari e di procedure di sicurezza adeguate per l'autocontrollo deve quindi confrontarsi con l'esigenza di garantire l'affidabilità della fase analitica. In attuazione al Decreto legislativo n. 156/97 e al Regolamento n. 882/2004 sul "controllo ufficiali dei mangimi e dei prodotti alimentari" i laboratori preposti al controllo ufficiale dei prodotti alimentari devono operare in conformità ai criteri generali per il funzionamento dei laboratori di prova stabiliti dalla norma europea UNI CEI EN ISO/IEC 17025.

Per la valutazione e il riconoscimento della conformità dei laboratori alle norme europee, l'ISS è stato designato Organismo responsabile della valutazione e del riconoscimento dei laboratori (ORL), con DM 12/05/1999. Il riconoscimento diventa uno strumento di garanzia di qualità dei controlli sia per i laboratori incaricati del controllo ufficiale, sia per i laboratori privati che operano ai fini dell'autocontrollo delle produzioni alimentari, che devono conformarsi agli stessi criteri previsti per il controllo ufficiale. Questi ultimi laboratori, in base all'accordo approvato nel luglio del 2005 dalla Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano, devono essere verificati e accreditati da un Ente che opera conformemente alla norma europea EN 45003.

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

### **Resoconto attività 2006**

Il Programma annuale di attività è stato finalizzato al miglioramento del sistema di controllo nazionale per la sicurezza alimentare, attraverso la valorizzazione degli audit ai laboratori di controllo ufficiale e l'implementazione dei processi per l'accreditamento dei laboratori di autocontrollo. Le attività sono state focalizzate a:

- analisi orientate alle nuove disposizioni in materia di sicurezza alimentare con particolare attenzione al Regolamento europeo in materia di controllo ufficiale, alla norma UNI CEI EN ISO/IEC 17011 in materia di sistemi gestione qualità degli organismi di accreditamento;
- assistenza tecnico-scientifica e formazione, con particolare attenzione all'innovazione di prodotto – metodi di prova, limiti di rilevabilità, incertezza delle misure, gestione del dato e incertezza in relazione ai limiti di legge – e di processo;

- attivazione della collaborazione con l'ente di accreditamento dei laboratori che opera nel settore volontario, (SINAL) attraverso "il Progetto per la realizzazione di attività valutativa coordinata".

Attuazione del progetto per la realizzazione di visite coordinate/congiunte. È stata aggiornata la banca dati dei metodi di prova dei laboratori ufficiali, per valutare i punti critici del sistema analitico nazionale e proporre ai laboratori il miglioramento e/o la revisione dei metodi di prova. Sono state migliorate le applicazioni per la gestione di banche dati dei laboratori ufficiali. Gli applicativi per la gestione della banca sono disponibili tramite sito [www.iss.it](http://www.iss.it). È stata integrata la banca dati sulle non conformità e azioni correttive adottate dai laboratori per una valutazione tecnico scientifica dei risultati degli audit. La valutazione dei risultati ha portato alla redazione di linee guida interne per armonizzare i comportamenti dei team ispettivi e alla definizione di una linea guida per l'interpretazione dei risultati in relazione ai limiti di legge.

- *Audit laboratori ufficiali*

L'attività di riconoscimento finora svolta ha portato al riconoscimento di n. 58 laboratori ufficiali. Nel 2006, sono stati effettuati n. 46 audit per la sorveglianza di laboratori ufficiali e n. 8 per la valutazione ai fini del riconoscimento. Considerato che le disposizioni che regolano il riconoscimento stabiliscono che l'iscrizione nell'Elenco dei laboratori riconosciuti dall'ISS ORL ha una validità di cinque anni, nel 2006 si è proceduto alla visita di riesame completa per n. 5 laboratori.

- *Accreditamento dei laboratori di autocontrollo*

È iniziato il processo di accreditamento di n. 85 laboratori di autocontrollo dei prodotti alimentari.

- *Formazione*

È stato realizzato un evento formativo, nel mese di novembre 2006, per i valutatori e per i laboratori, finalizzato al miglioramento degli audit. Sono stati approfonditi gli aspetti scientifici su: gestione del processo analitico, validazione dei metodi di prova, stima dell'incertezza di misura e interpretazione, in chiave di prevenzione della salute, dei risultati delle analisi.

### **Attività programmata 2007**

Il Programma di attività intende garantire il rispetto delle disposizioni in materia di sicurezza alimentare (Reg. 882/2004, e Accordo Min. Salute, Regioni e Province autonome) attraverso la valorizzazione degli audit ai laboratori di controllo ufficiale e di autocontrollo degli alimenti.

Allo scopo di razionalizzare gli interventi sarà favorita la collaborazione con l'ente nazionale di accreditamento dei laboratori che opera nel settore volontario per tutti i tipi di prove.

Obiettivi: Uno degli obiettivi principali riguarda iniziative tecnico-scientifiche per il miglioramento del sistema di gestione della qualità (SGQ) in conformità alla nuova norma UNI CEI EN ISO DIS 17011:2005, anche ai fini del conseguimento del mutuo riconoscimento a livello europeo. Per raggiungere questo obiettivo entro la fine del 2007, sulla base dell'accordo ISS ORL - SINAL continueranno le verifiche coordinate dei laboratori ufficiali e sarà ultimata, sulla base di un nuovo accordo, l'attività di armonizzazione delle Procedure fra i due enti di accreditamento, operanti nel settore cogente e volontario, per la realizzazione di visite congiunte per il 2008. La collaborazione dovrà garantire il miglioramento continuo dei criteri di valutazione e la redazione di *check list* per il mutuo riconoscimento.

Un particolare impegno sarà dedicato per incrementare il numero di laboratori accreditati, dando priorità alle prove di maggiore rilevanza sanitaria, e per continuare nell'attività di

accreditamento dei laboratori privati che operano ai fini della sicurezza alimentare. Continuerà l'aggiornamento delle applicazioni per la gestione di banche dati dei laboratori di autocontrollo, dei laboratori ufficiali e delle prove accreditate. Quanto sopra per valutare lo stato dell'arte e l'evoluzione del sistema di controllo dei prodotti alimentari e per una migliore gestione del sistema di allerta.

È prevista un'iniziativa di informazione-formazione per favorire l'aggiornamento scientifico dei valutatori e dei laboratori.

Previsione attività 2007:

- Audit per la sorveglianza di n. 37 laboratori ufficiali riconosciuti da ISS ORL.
- Audit per la sorveglianza di n. 28 laboratori ufficiali accreditati da altro ente. Alcuni dipartimenti delle ARPA saranno oggetto del progetto di collaborazione con il SINAL per la realizzazione di visite coordinate.
- Audit per l'accreditamento di n. 45 laboratori di autocontrollo.
- Proseguimento del supporto tecnico-scientifico ai laboratori ufficiali e di autocontrollo.
- Aggiornamento dei Registri dei Laboratori e degli Ispettori.

## Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga

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

L'Osservatorio in questi anni ha:

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

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

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

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

### Resoconto attività 2006

Come ogni anno, anche nel 2006, l'OssFAD ha organizzato nella giornata mondiale contro il tabacco promossa dall'OMS il Convegno Nazionale “Tabagismo e Sistema Sanitario Nazionale” giunto ormai alla VIII edizione. Il tema del 2006 è stato “Tabacco: mortale sotto qualsiasi forma o maschera”.

- Il Telefono Verde contro il Fumo e il Telefono Verde Alcol hanno continuato le proprie attività: dare informazioni scientifiche sugli effetti prodotti dal tabacco e dall'alcol, sulle terapie possibili e sugli aspetti legislativi; orientare l'utente a riconoscere le risorse personali, familiari e territoriali; realizzare campagne di sensibilizzazione; sostenere e facilitare un lavoro di rete tra i servizi; svolgere attività di formazione e di ricerca. Il servizio è attivo dal lunedì al venerdì, dalle ore 10.00 alle 16.00.
- Si è proseguito l'aggiornamento della ricerca-intervento che ha organizzato la banca dati delle strutture sanitarie nazionali che hanno attivato un ambulatorio per la cessazione dal fumo di tabacco.
- L'osservatorio ha condotto, in collaborazione con il Dipartimento di Epidemiologia della ASL RME, uno studio nazionale sulla valutazione dell'efficacia dei trattamenti per la cessazione dal fumo di tabacco offerti dai centri antifumo.
- Per le campagne di prevenzione sugli stili di vita sono stati prodotti due nuovi kit contenenti materiale didattico e informativo su fumo e droga. I kit sono stati presentati alle scuole e distribuiti a chi ne ha fatto richiesta; nel 2006 complessivamente sono stati spediti 3500 kit.
- Ampio spazio è stato dato all'implementazione e aggiornamento del sito web dell'OssFAD. [www.iss.it/ofad](http://www.iss.it/ofad): l'Osservatorio Fumo, Alcol e Droga ha un proprio sito web che mette a disposizione degli utenti una grande quantità di materiale sul tema delle dipendenze. La gestione diretta del sito da parte della segreteria dell'OssFAD permette di intervenire sui contenuti in tempo reale e fornire ai visitatori delle informazioni costantemente aggiornate. In particolare nel 2006 all'interno della sezione dedicata alla Droga è stata aggiornata la "Cochrane Area" in cui sono pubblicati aggiornamenti sistematici delle attività che sono frutto della collaborazione tra l'Osservatorio e il Gruppo editoriale Cochrane su Droga e Alcol.

Sul sito sono pubblicate le revisioni sistematiche di studi sulla valutazione dell'efficacia di interventi di prevenzione, trattamento e riabilitazione dall'uso problematico di sostanze psicoattive, offrendo una panoramica sulle conoscenze a disposizione relativamente all'efficacia dei trattamenti nel campo delle tossicodipendenze e dell'alcolismo.

Nella sezione "Abstract di articoli scientifici relativi ai trattamenti delle tossicodipendenze" tutti i documenti inseriti sono stati aggiornati mensilmente. Gli abstract degli articoli sono tradotti in italiano e divisi per le diverse aree tematiche a seconda delle sostanze di cui si occupano.

È stata aggiornata la sezione normativa ed è stata aggiunta la biblioteca di ricerca nazionale e internazionale.

I materiali multimediali realizzati per essere messi nei kit spediti alle scuole sono qui messi a disposizione degli studenti e degli insegnanti, disponibili per essere consultati e scaricati liberamente.

È stato messo online il libro "Smart Drugs", il libro sulle nuove droghe naturali e sintetiche non perseguibili per legge. Tale pubblicazione è il risultato di uno studio approfondito dell'Osservatorio Droga su una serie di composti sia di origine naturale che sintetica che contengono vitamine, principi attivi di estratti vegetali, tra cui i più diffusi sono l'efedrina, la caffeina, la taurina ma anche sostanze con caratteristiche allucinogene.

Sono state inoltre pubblicate online numerose ricerche.

È stata creata la sezione "appuntamento" per informare gli utenti riguardo le manifestazioni, i convegni, le conferenze e i meeting organizzati dall'Ossfad. Qui vengono pubblicati i programmi scientifici dei vari eventi, i moduli per iscriversi e le locandine. Inoltre in questa sezione è disponibile un calendario completo e aggiornato di tutti i maggiori eventi nazionali e internazionali sul tema delle tossicodipendenze con informazioni relative ai luoghi di svolgimento e link ai siti internet degli enti organizzatori.

### **Attività programmata 2007**

Le attività programmate nel 2007 sono:

- organizzazione, nella giornata mondiale contro il tabacco promossa dall'OMS, del IX Convegno Nazionale "Tabagismo e Sistema Sanitario Nazionale";
- proseguimento delle attività del telefono verde contro il fumo e del telefono verde alcol;
- aggiornamento continuo della ricerca-intervento che ha realizzato la banca dati delle strutture sanitarie;
- aggiornamento continuo del sito web;
- durante il Mese di Prevenzione Alcolologica saranno proposti materiali utili alla realizzazione di iniziative e di attività di promozione della salute a livello dei differenti target della popolazione italiana e si organizzerà in Istituto l'*Alcohol Prevention Day*;
- proseguirà la collaborazione tra l'OssFAD e il Gruppo editoriale Cochrane su Droga e Alcol che si è dimostrata, nel corso degli anni, assai fruttuosa dal punto di vista scientifico.

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

Le attività dell'Osservatorio sono basate sulle esperienze condotte attraverso differenti attività progettuali in costante e progressiva evoluzione. Il Progetto ULISSE ha completato le attività di valutazione della qualità dei servizi e dei modelli di continuità assistenziale per l'anziano svolte attraverso le circa 120 unità operative. Alcuni risultati preliminari sono stati oggetto di un workshop nel corso dell'annuale Congresso Nazionale SIGG (Società Italiana di Geriatria) e sono correntemente oggetto di elaborazione al fine della predisposizione del report finale previsto per la prima metà del 2007. L'esperienza triennale condotta dal progetto ULISSE relativa alla valutazione multidimensionale dell'anziano e alla creazione di banche dati che analizzano la qualità dei servizi di assistenza nei differenti *setting* assistenziali (ospedali, RSA, ADI) ha sollecitato l'attivazione di nuove iniziative che consentano la sperimentazione di modelli di continuità assistenziale che favoriscono la creazione di reti dedicate capaci di garantire la qualità dell'assistenza e dei servizi erogati e il miglioramento e l'ottimizzazione delle strategie preventive e di programmazione socio-sanitaria. Tra queste sono state avviate le attività del progetto "L'anziano nella rete dei servizi: l'uso dei dati amministrativi per l'integrazione e la continuità dell'assistenza geriatria- SISAV 2" a cui l'ISS partecipa come unità operativa di supporto al coordinamento e che ha avviato il monitoraggio del profilo di assistenza attraverso l'utilizzo di dati amministrativi, sviluppando strumenti e schede *ad hoc* capaci di integrare tra di loro segmenti di assistenza sanitaria ancora in parte scollegati (dati di ospedalizzazione, specialistica, farmaceutica) relativamente a due delle più frequenti e invalidanti patologie tra gli anziani: la frattura del femore e l'ictus. Il progetto è coordinato dal Centro per l'Invecchiamento del CNR di Padova (responsabile scientifico del progetto SISAV 2 della Regione Veneto) e svolto da otto Aziende ospedaliere regionali coinvolte e l'Azienda ospedaliera Roma 3.

Il progetto proposto è nell'ambito della continuità assistenziale (A 6.7) per gli anziani con frattura del femore e con ictus. Sono state scelte due patologie altamente debilitanti, con elevata frequenza e per le quali i proponenti hanno già iniziato la valutazione dei percorsi assistenziali nell'ambito del progetto SISAV in alcuni ospedali veneti (Sistema di Indicatori della Salute dell'Anziano nel Veneto, Ricerca Finalizzata Ministeriale 2003). Il SISAV ha evidenziato, tramite l'utilizzo dei dati amministrativi (SDO, schede di morte, farmaceutica, specialistica), un

profilo di cura subottimale della frattura della testa del femore. In particolare, a fronte di una percentuale di operati pari al 91% (ritenuta soddisfacente) vi è un grande ritardo nei tempi di intervento rispetto alle indicazioni delle Linee Guida (62% dopo le 48 ore dal ricovero), con una grande disomogeneità sul territorio regionale (rapporto standardizzato 1:4 tra il minimo e il massimo). Si osserva anche – a seguito dell'introduzione dei LEA – una marcata disomogeneità nell'effettuazione della densitometria ossea. I profili di terapia post-frattura con farmaci antitrombotici per un periodo non inferiore a 28 giorni e con farmaci antiosteoporotici risultano estremamente variabili e non conformi a quanto suggerito in letteratura e supportato anche dalle note CUF: il 58,6% risulta trattato in maniera ottimale con farmaci antitrombotici e solo l'8,1% con farmaci antiosteoporotici. La possibilità di valutare il percorso assistenziale e gli esiti clinici dopo la dimissione per frattura del femore sarà possibile grazie alla recente disponibilità di dati amministrativi sull'ADI e sulla residenzialità.

Un punto di forza del progetto è il fatto di poter utilizzare l'esperienza maturata negli ultimi sei anni a Padova con il "progetto femore" (collaborazione dell'Azienda Ospedaliera di Padova, dell'Azienda ULSS e del CNR-Sezione Invecchiamento) in cui un gruppo di esperti (ortopedici, reumatologi, internisti, fisioterapisti e responsabili dell'organizzazione dei servizi territoriali) ha delineato il profilo di cura ottimale per il paziente con frattura dal momento del ricovero in ospedale al follow up domiciliare o in residenza assistita. L'esperienza padovana verrà quindi utilizzata come *gold standard* per confrontare i diversi profili di cura e i percorsi dei pazienti nelle altre realtà territoriali coinvolte nel progetto.

L'altro ambito di possibile miglioramento della presa in carico ospedaliera e post-ospedaliera è quello dell'ictus, che presenta importanti criticità cliniche, organizzative e di programmazione sanitaria (es. la definizione del profilo di assistenza delle *stroke units*). In questo settore ci si avvale dell'esperienza maturata dal Servizio di Epidemiologia Regionale e dall'ISS e si mira a costituire un team di esperti per avviare procedure di analisi e validazione dei dati disponibili. Dal punto di vista farmaco-epidemiologico si può valutare l'approccio terapeutico alle diverse tipologie di ictus: es. l'uso di anticoagulanti orali negli ictus di tipo tromboembolico. L'analisi del percorso ospedaliero e riabilitativo per l'ictus permetterebbe di definire terapie standardizzate e monitorare nel tempo l'andamento epidemiologico della patologia e dei suoi esiti.

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

### **Resoconto attività 2006**

Le attività sinora svolte hanno definito le procedure utili alla:

- Acquisizione dei flussi informativi legati agli specifici ambiti assistenziali e alle condizioni oggetto di indagine.
- Centralizzazione dei dati e strutturazione sulla base delle categorie di utilizzo e degli indicatori predefiniti di qualità dell'assistenza (durata degenza, ricoveri impropri, incidenza reazioni avverse, autosufficienza all'ingresso e alla dimissione ecc.).

Sono state inoltre valutate le criticità e le possibili strategie operative rivolte a favorire la:

- Analisi delle banche dati in funzione degli outcome del progetto e delle finalità gestionali e di assistenza della popolazione esaminata con possibile articolazione in aggregati

informativi adeguati ai criteri di analisi, monitoraggio e reporting europei progettati sulla base del criterio di utilizzazione da parte dell'utenza (*user windows*) e relativa agli indicatori acquisiti di qualità dell'assistenza (condizione dell'autonomia personale, ospedalizzazione, istituzionalizzazione, razionalizzazione della spesa ecc.).

- Analisi delle banche dati e verifica di fattibilità di incrocio e complementazione con ulteriori dati epidemiologici omogenei relativi ai differenti *setting* assistenziali presi in considerazione dal progetto (fabbisogno assistenziale, impiego mezzi di contenzione, trasferimenti in ospedale per acuti ecc.).

### **Attività programmata 2007**

Il progetto si prefigge di monitorare il profilo di assistenza attraverso l'utilizzo di dati amministrativi e sviluppando strumenti e schede *ad hoc* che "legghino" tra di loro segmenti di assistenza sanitaria ancora in parte scollegati (dati di ospedalizzazione, specialistica, farmaceutica). Per lo sviluppo del progetto si individuano alcuni leader per il coordinamento centrale (preparazione dei *flow chart* standardizzati per l'uso dei dati amministrativi e per la loro analisi comparata e integrazione) e referenti locali in ogni sede per la realizzazione del progetto.

Si prevede di seguire il paziente nei seguenti nodi assistenziali:

- interazione Pronto Soccorso-reparto di ammissione (accertamento, trasferimento);
- interazione ospedale-Territorio per il follow up del paziente;
- interazione ospedale-Farmacia per la consegna dei farmaci alla dimissione e collegamento, per la prosecuzione della terapia, con i MMG;
- valorizzazione delle banche dati (ADI, farmaceutica, specialistica);
- collegamento a progetti di prevenzione innovativi, con ampia base di popolazione (es. progetto regionale Veneto per la somministrazione annuale di un bolo di Vitamina D in concomitanza con la vaccinazione antinfluenzale, programmi di miglioramento della qualità nutrizionale della dieta dell'anziano).

Il coinvolgimento diretto delle Direzioni Generali delle ASL partecipanti al progetto permette l'accesso a tutti i flussi di dati amministrativi. Il CNR-Sezione Invecchiamento e l'ISS, coordineranno le attività generali, dall'implementazione del protocollo di studio, alla raccolta e analisi dei dati, fino alla loro diffusione a livello nazionale e internazionale.

Il profilo di cura relativo alla frattura del femore, stabilito secondo le più recenti evidenze scientifiche e in base agli effetti socio-economico-assistenziali più favorevoli, è stato il risultato di numerosi incontri tra i responsabili scientifici del progetto e gli ortopedici delle unità operative coinvolte. Una brochure ha riassunto i punti significativi del *setting* assistenziale in modo chiaro e schematico al fine di facilitarne la divulgazione e l'applicazione in tutti i reparti di Ortopedia e Riabilitazione.

*Fase pre-chirurgica:* preparazione del paziente all'intervento chirurgico tramite la stabilizzazione dei parametri emodinamici e metabolici, la cateterizzazione vescicale e l'adeguata profilassi anti-trombotica e antibiotica.

*Fase chirurgica:* definisce il *timing* dell'intervento chirurgico e le diverse procedure operatorie da attuare secondo le caratteristiche anatomiche della frattura e le condizioni cliniche del paziente; per ogni tipo di intervento chirurgico sottolinea inoltre i principali vantaggi e svantaggi dal punto di vista operatorio e riabilitativo.

*Fase riabilitativa:* descrive la tempistica e gli *step* riabilitativi da attuare nel periodo post-operatorio e le principali regole comportamentali che il paziente deve tenere in questa fase;

*Fase di prevenzione delle recidive:* sottolinea l'importanza di prevenire nuove fratture da fragilità in questi pazienti trattandoli già nella fase post-operatoria con un bolo di vit. D e con la terapia antiosteoporotica come ricordato dalla nota CUF n. 79 (recentemente modificata).



L'esecutività del percorso assistenziale è legata alla attuazione normative interne da adottare da parte delle diverse direzioni ospedaliere partecipanti al progetto. La fase di attuazione del nuovo percorso chirurgico-riabilitativo sarà monitorata negli Ospedali coinvolti nel progetto in due diversi mesi dell'anno corrente (febbraio e settembre 2007) tramite un registro clinico attivo compilato dal personale medico e paramedico dei reparti di Ortopedia, precedentemente formati nel mese di gennaio 2007.

Il registro clinico prevede, per ogni paziente ricoverato per frattura prossimale del femore negli Ospedali partecipanti al progetto SISAV II, la compilazione di due schede:

- *scheda di accettazione*: (da compilare dopo tre giorni dall'intervento chirurgico) raccoglie i dati anagrafici, lo stato cognitivo, la mobilità, la terapia domiciliare, il tipo di frattura del femore, la tempistica e il tipo di trattamento chirurgico attuato nonché la terapia profilattica effettuata e le eventuali problematiche cliniche-organizzative incontrate;
- *scheda di follow up*: (da compilare dopo 30 giorni dall'intervento chirurgico) descrive il tipo di percorso riabilitativo seguito dal paziente e il conseguente stato psico-fisico e terapeutico e le eventuali problematiche incontrate durante il decorso post-operatorio.

Nel corso del 2007 i responsabili del progetto si recheranno presso tutti i centri di Ortopedia coinvolti per valutare l'applicazione del progetto sopra descritto e risolvere gli eventuali problemi attivi; alla fine di aprile verrà inoltre indetta una riunione generale per valutare i primi dati raccolti nel mese di febbraio dalle varie Unità Operative e valutare gli iniziali risvolti assistenziali ed economico-organizzativi dopo l'applicazione dei nuovi percorsi di cura nelle varie ASL.

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

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

La proposta nasce su richiesta del Direttore del Dipartimento TES come razionalizzazione dell'attività già espletata in origine nella condizione strutturale dei laboratori, prima della riorganizzazione proposta dal nuovo statuto dell'ISS. Si propone di affrontare la riorganizzazione procedurale delle attività in oggetto al fine di recepire gli orientamenti internazionali più recenti, garantire che l'ISS possa utilmente affrontare l'esplosione del mercato dei DM attualmente in essere, e creare un modello di sistema organizzativo aderente alle responsabilità legali che detta attività comporta. Particolare attenzione verrà posta agli aspetti economici, infatti la proposta contempla l'adesione all'orientamento recentemente indicato dal Ministero 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, una fase di studio e modellazione preliminare di sei mesi, cui seguirà un piano di progetto strutturale per l'implementazione effettiva. Per la realizzazione del progetto è auspicabile l'interazione tecnico-scientifico-amministrativa con i ruoli chiave (*Key people*) impegnate sulle tematiche oggetto dell'attività in ISS.

— *Trasferibilità*

Le esperienze frutto del progetto permetteranno a questa amministrazione di ottenere percorsi tecnico-amministrativi definiti per questa attività; tutte le realizzazioni che saranno poste in essere potranno essere prese in considerazione per future necessità organizzative di altri dipartimenti (es. certificazione dei diagnostici *in vitro*). Si intende stimolare la definizione di un manuale di qualità e un nuovo corpo procedurale per le attività di certificazione, facendo uso sia delle esperienze già poste in essere presso il Dipartimento di Tecnologie e Salute, sia da esperienze gestionali realizzate presso altri dipartimenti, e sia del contributo di privati accreditati. Infine si auspica che il SIDBAE dell'ISS possa fornire una piattaforma informatica (es. rete intranet dedicata) comprensiva di programmi appropriati per la tipologia delle pratiche da espletare e la qualità del lavoro di tutti i colleghi coinvolti.

### **Resoconto attività 2006**

Nel corso dell'anno 2006 si è affrontata la ricognizione delle attività di Certificazione Esame del Tipo ai fini della riorganizzazione procedurale delle attività stesse secondo gli schemi normativi aggiornati (ISO EN 17025: 2005) e gli orientamenti internazionali più recenti (meeting degli Organismi Notificati NB MED e Commissione Europea). Il fine ultimo è creare un modello di sistema organizzativo aderente alle responsabilità legali che l'attività di certificazione comporta, in base ai criteri informativi (accreditamento e tracciabilità documentale) richiesti dalle normative relative alla Gestione in Qualità di dette attività.

Anche se il progetto speciale non è stato direttamente finanziato si è fatto uso degli strumenti messi a disposizione dalla Presidenza e dall'ufficio IV Ufficio Affari Amministrativi e Risorse Economiche nel 2005, per le necessità strutturali e funzionali dell'attività (calibrazione, manutenzione e formazione).

Si è infatti impostato un percorso di formazione sulle recenti innovazioni normative (ISO EN 17025: 2005) a favore del personale tecnico della certificazione per rendere informati e formati ai metodi di gestione della documentazione dei laboratori di prova in Qualità presso un ente accreditato.

Si è poi riunito il gruppo degli Esperti di Tipo per la definizione dei precorsi procedurali e flussi documentali necessari a realizzare il funzionigramma a partire dalle risorse disponibili e a fronte di quelle indicate dai carichi di lavoro, per definire un organigramma adeguato e accreditabile.

Si è predisposto uno nuovo schema delle tariffe per i servizi resi a terzi da parte dell'ISS, rimodulando le tariffe stesse e promuovendo la modularità delle stesse, sia a fronte di richieste da parte dei produttori sia a fronte della ridefinizione per molte attività dei carichi di lavoro realmente impiegati.

In seguito è stata predisposta una consulenza per la realizzazione di uno Strumento Informatico per la Gestione dei Percorsi Procedurali e dei Flussi Documentali in Qualità secondo la ISO EN 17025: 2005 che recepisce per quanto possibile l'impostazione data dal gruppo degli Esperti di Tipo e prefigurasse uno strumento a disposizione degli Esperti di Tipo e dei Tecnici di Laboratorio, grazie alla intranet dell'ISS. Tale strumento si configura anche come base per il Sistema di Qualità dell'ON 0373 almeno presso il Dipartimento TES, pur essendo

facilmente estendibile ad altri dipartimenti e attività che richiedano lo stesso livello di tracciabilità, memorizzazione responsabilità e autorizzazione.

Tale strumento è previsto in fase sperimentale di applicazione nel corso del 2007 almeno su una linea di prodotto (Valvole Cardiache Protesiche) così che possa esserne valutata la funzionalità.

Lo stesso strumento sarà poi utilizzato come elemento di riscontro per la definizione di una versione di tariffario con codifica interna dell'ISS che permetta un uso agevole da parte dell'amministrazione dell'ISS dello strumento tariffe a terzi dell'ISS che spesso in forma di decreto è estremamente sintetico e poco trasparente nel rendere chiare le transazioni necessarie a rappresentare correttamente le specifiche attività necessarie a certificare ciascun prodotto.

In particolare a gennaio del 2006 è stato istituito un Panel di Valutazione Clinica come richiesto dalle Linee Guida Europee MEDDEV 2.7.1: 2003 che prevedono valutazioni specialmente nel caso delle richieste di certificazione di dispositivi medici innovativi, quando le sperimentazioni su animale e cliniche sull'uomo necessitano di competenze specifiche per essere valutate a supporto dell'emissione del Certificato di Tipo da parte dell'ON.

L'attività continuerà sulle linee di azione previste dal progetto speciale; un eventuale finanziamento specifico permetterà un più veloce adeguamento strutturale, specie in presenza di nuove macrolinee di prodotto da realizzare. Correzioni e integrazione con il Manuale del Sistema di Qualità saranno risultati attesi per la fine dell'anno.

### **Attività programmata 2007**

I risultati attesi che questa attività prevede di ottenere sono un modello procedurale applicato ad almeno una linea di prodotto come caso concreto di implementazione e verifica, quindi una proposta strutturale per l'attività a regime che prevede le figure professionali necessarie al mantenimento e all'incremento dell'attività correlate con i continui aggiornamenti comunitari, un progetto di corpo procedurale applicabile ad ogni dipartimento. Si possono ipotizzare i seguenti *output* secondo la seguente temporizzazione (*Kick off* è la data di approvazione economica del progetto):

- Piano di progetto preliminare (bozza) per il sistema organizzativo (tre mesi dal *Kick Off*).
- Piano di progetto implementato su una linea di prodotto con modello dei costi e dei tempi (sei mesi dal *Kick Off*).
- Studio di trasferibilità ad altre linee di prodotto (12 mesi dal *Kick Off*).

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

Le attività di sorveglianza virologica dell'influenza necessarie per l'aggiornamento annuale della composizione vaccinale rappresentano, in periodo inter pandemico, il punto iniziale e il presupposto stesso di qualsiasi misura intesa a prevenire e/o contrastare anche una possibile pandemia.

L'OMS, da molti anni, ha attivato un programma di sorveglianza dell'influenza (*Global Influenza Programme*, GIP) esteso a tutto il mondo, con una rete di oltre 110 laboratori dislocati nella maggior parte dei Paesi, tra cui l'Italia, che fanno capo a quattro Centri di riferimento internazionali (Londra, Atlanta, Tokyo, Melbourne).

A livello europeo esiste poi una rete di laboratori, denominata “EISS” (*European Influenza Surveillance Scheme*), che collabora strettamente con l’OMS e con il Centro di riferimento mondiale di Londra. La rete EISS è costituita da 38 laboratori in un numero complessivo di ben 28 Paesi europei.

Uno dei principali obiettivi di questa rete è quello di aiutare le reti di sorveglianza nazionali a fornire informazioni di buona qualità, basate su indicatori standardizzati e confrontabili a livello europeo (es. armonizzazione dei metodi virologici), facilitando il rapido scambio di dati tra i laboratori.

In Italia, il Centro Nazionale Influenza (NIC) opera all’interno dell’ISS e ha sede attualmente presso il Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate (MIPI) dell’ISS. Il NIC si avvale di una rete di 15 laboratori periferici regionali (rete Influnet).

In linea con gli obiettivi del GIP, essi riguardano sia le attività da condurre in periodo inter pandemico, sia le misure da adottare per prevenire e/o controllare una eventuale pandemia.

Il presente Progetto prevede di:

- Condurre un’attività di monitoraggio virologico dell’influenza, finalizzato all’identificazione rapida e alla caratterizzazione delle nuove varianti virali, circolanti nella stagione invernale, al fine di procedere annualmente all’aggiornamento della composizione vaccinale.
- Includere altri virus respiratori nelle attività di diagnostica laboratoristica.
- Potenziare l’attuale sistema di sorveglianza anche per poter identificare tempestivamente i primi focolai sospetti e bloccare, o comunque rallentare, la diffusione di un virus potenzialmente pandemico, soprattutto nelle fasi iniziali di una eventuale pandemia. In questo contesto, risulta essenziale per il laboratorio l’identificazione di sottotipi virali diversi da quelli che circolano normalmente nella popolazione in periodo inter pandemico.

Per quanto riguarda il terzo punto va sottolineato che l’attuale sistema di sorveglianza, in Italia e nel mondo, è di fatto calibrato non sulla diagnosi rapida di infezione, ma sulla caratterizzazione antigenica dettagliata e completa delle varianti virali da inserire nel nuovo vaccino. Il sistema risulta quindi, nel suo complesso, non sufficientemente elastico da essere utilizzato per fronteggiare efficacemente una eventuale pandemia.

Con lo scopo, quindi, di adattare il sistema alle necessità che una situazione di pandemia richiederebbe, l’OMS ha avviato programmi di verifica delle capacità diagnostiche della rete dei laboratori nazionali, attraverso controllo di qualità (QCA), al fine di raccogliere informazioni ed eventualmente migliorare le capacità di risposta dei diversi Paesi europei in caso di emergenza pandemica. Nel 2006 è stato organizzato e coordinato dall’EISS un QCA, a cui hanno partecipato tutti i laboratori europei.

Più in dettaglio, il programma prevedeva di valutare la *performance* dei laboratori nella tipizzazione e sottotipizzazione dei virus influenzali, mediante le tecniche e i reagenti routinariamente impiegati in ogni laboratorio.

Al QCA hanno partecipato tutti i 38 laboratori della rete EISS, incluso il NIC.

I risultati del QCA sono riportati nella sezione dei Risultati.

Ulteriore obiettivo del Progetto era la standardizzazione di metodiche molecolari rapide e lo sviluppo di materiali di riferimento da utilizzare come controlli interni in numerosi protocolli sperimentali, da trasferire anche ai laboratori periferici e da utilizzare per prove di valutazione di kit diagnostici commerciali, tra cui alcuni segnalati dalla rete europea EISS.

### **Resoconto attività 2006**

I risultati conseguiti sono di seguito riportati in relazione ai punti di cui alla precedente sezione.

- Sono proseguite le attività di monitoraggio dell'influenza in collaborazione con la rete periferica Influnet, costituita da 15 laboratori periferici e in collaborazione con la rete dei medici sentinella afferenti al sistema di sorveglianza clinico-epidemiologico coordinato dal CIRI e dal CNESP, nell'ambito del Programma nazionale del ministero della Salute (CCM), congiuntamente con le Regioni. Una sintesi dei risultati relativi alla stagione 2005/06 è riportata nella sezione dei Risultati, dove viene anche riportato quanto relativamente al punto 2.

L'analisi dei campioni isolati sul territorio nazionale ha permesso la valutazione del grado di omologia antigenica e genetica tra ceppi circolanti e ceppi vaccinali, come evidenziato dai risultati di caratterizzazione molecolare di alcuni ceppi selezionati e rappresentativi di quelli circolanti nella passata stagione.

I virus di tipo B sono risultati appartenenti ad entrambi i lineaggi, Victoria- e Yamagata-like, sebbene i virus Victoria-like risultati prevalenti. I risultati della tipizzazione antigenica di virus mostrano che i ceppi riconducibili al lineaggio Yamagata sono B/Shanghai/361/02-like e quindi simili al ceppo vaccinale 2005/06, mentre i virus appartenenti al lineaggio Victoria appaiono simili al ceppo B/Malaysia/2506/04, presente nella composizione del vaccino per la stagione 2006/2007.

L'analisi filogenetica ha confermato l'appartenenza degli isolati virali al ceppo B/Malaysia/2506/04, con cui condividono un recente comune progenitore.

L'analisi antigenica condotta su alcuni ceppi A/H3N2, circolanti in Italia, ha mostrato un discreto grado di omologia con il ceppo di riferimento A/California/7/04, incluso nel vaccino per la stagione 2005/06. Tuttavia, nel test HI, questi stessi isolati hanno mostrato una buona reattività anche verso il siero prodotto contro la nuova variante A/Wisconsin/67/05, inclusa nella composizione del vaccino per la stagione 2006/07. Dai risultati di caratterizzazione antigenica ricevuti dal Centro OMS di Londra è stato evidenziato, inoltre, un buon livello di omologia di questi stessi isolati italiani con i ceppi A/Hong Kong/4443/2005 e A/Annecy/1138/2005. Al fine di approfondire ulteriormente l'analisi delle caratteristiche dei virus A/H3N2 circolanti in Italia, è stato effettuato, presso il NIC, il sequenziamento del dominio HA1 dell'emagglutinina virale e la costruzione del relativo albero filogenetico, da cui si rileva che i recenti isolati mostrano una maggiore omologia molecolare nei confronti del ceppo A/Wisconsin/67/05.

Gli amplificati ottenuti mediante la reazione di RT-PCR sono stati purificati e utilizzati nella successiva fase di sequenziamento in cui si è fatto uso del kit "Big Dye Terminator Cycle Sequencing" (Applied Biosystems). Le analisi e l'allineamento delle sequenze sono state eseguite mediante il programma BIOEDIT 7.0.3.

Le analisi filogenetiche relative al dominio HA1 della HA sono state effettuate utilizzando il pacchetto software MEGA2, versione 2.1 e confrontando le sequenze dei virus isolati con quelle già presenti nelle banche dati specifiche (GenBank).

La costruzione dell'albero filogenetico è stata effettuata con il metodo Kimura-2 e con l'algoritmo Neighbor-Joining

Si è, inoltre, provveduto all'allestimento di materiale diagnostico da utilizzare come controllo positivo per la ricerca, tramite PCR e Realtime PCR del sottotipo influenzale H5 nei campioni clinici. Tale riferimento virale risulta costituita da un vettore plasmidico contenente un frammento di cDNA, corrispondente a circa 360 nucleotidi dell'emagglutinina del sottotipo a/Vietnam/1194/04 ed è stata ottenuta a partire da materiale originariamente fornito dall'OMS, Il frammento di menoma virale posto sotto il controllo del promotore per la polimerasi T7; ciò ha permesso di trascriverlo per sintetizzare l'RNA virale corrispondente. Sia il cDNA che l'RNA sono stati utilizzati come controlli interni in numerosi protocolli sperimentali e anche inseriti in prove di

- valutazione di kit diagnostici commerciali, tra cui alcuni segnalati dalla rete europea EISS. I risultati di tali prove sono stati comunicati all'EISS e successivamente fatti circolare nell'ambito dei laboratori afferenti alla rete stessa. La presenza del promotore permetterà di produrre, in caso di necessità, quantità sufficienti di RNA da distribuire alla rete Influnet, come controllo positivo per il sottotipo H5.
- Nella stagione 2005-2006 l'attività di monitoraggio virologico si è estesa a comprendere anche altri virus respiratori, con particolare riferimento al Virus Respiratorio Sinciziale (RSV). Sono stati isolati oltre 100 virus prevalentemente appartenenti al siero tipo A. Sono in corso studi di filogenia anche sui virus respiratorio Sinciziale RSV.
  - La fase iniziale del programma è consistita nella somministrazione di un questionario conoscitivo in relazione alle strutture disponibili (con particolare riferimento ai livelli di bio-sicurezza per il contenimento del rischio biologico) e alle metodologie e ai reagenti routinariamente impiegati da ogni laboratorio.
- La seconda fase è consistita nell'invio di un pannello di dieci campioni biologici "simulati" costituiti da cellule non infette o infettate con virus influenzali di tipo A (diversi sottotipi antigenici) e di tipo B, nonché con altri virus respiratori (RSV). Successivamente, a ciascuno dei laboratori partecipanti è stato inviato un resoconto completo dell'intero QCA. Il protocollo operativo utilizzato nel QCA dell'EISS è stato anche impiegato per la pianificazione di un analogo QCA da svolgere a livello nazionale nell'ambito di accordi in via di definizione tra il Centro per il Controllo delle Malattie (CCM) del Ministero della Salute e l'ISS.
- Ad ogni laboratorio veniva assegnato un punteggio, sulla base dei risultati forniti, in termini di velocità di risposta, di numero di tecniche impiegate e precisione nelle analisi di caratterizzazione antigenica e molecolare. Soltanto otto laboratori, tra cui il NIC italiano hanno ottenuto il punteggio massimo.

### **Attività programmata 2007**

- Prosecuzione delle attività di sorveglianza virologica dell'influenza sul territorio nazionale.
- Comunicazione dei dati raccolti alle Organizzazioni internazionali (OMS, EISS, EMEA).
- Elaborazione di un rapporto finale e distribuzione ai Laboratori periferici e ai medici partecipanti alla sorveglianza.
- Svolgimento del Programma di Controllo di Qualità per la verifica dei livelli di competenza dei 15 laboratori delle rete Influnet, secondo il Protocollo del QCA organizzato dall'EISS (vedi Sezione precedente).
- Avvio di un programma di addestramento tecnico/laboratoristico dei laboratori periferici, in relazione ai livelli di competenza scaturito dal QCA cui al precedente punto.
- Ampliamento della rete dei laboratori regionali, per garantire una maggiore copertura geografica del monitoraggio virologico. Questa parte del programma sarà svolta e concordata con le Regioni.

Le attività previste ai punti 4, 5 e 6 saranno anche svolte nell'ambito del nuovo Progetto Ministero della Salute-CCM/NIC-ISS dal titolo: "Costruzione e implementazione di una rete di laboratori per la sorveglianza virologica dell'influenza, con particolare riferimento alla diagnostica dei virus influenzali con potenziale pandemico", in via di formalizzazione, che costituisce a tutti gli effetti la prosecuzione e il potenziamento del presente progetto.

## Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta

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

In sintesi essi sono:

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

### Resoconto attività 2006

Nel corso del 2006, non essendo stati assegnati fondi per uno sviluppo del progetto, così come era accaduto nel 2005, le attività afferenti sono state necessariamente limitate. Ciò nonostante, è stato svolto un impegnativo lavoro di supporto al Ministero della Salute e delle Attività Produttive, che ha comportato anche la stesura di relazioni e documenti tecnici, nell'ambito del Gruppo di Lavoro Interministeriale che ha il compito di definire le caratteristiche tecniche e le modalità d'uso delle apparecchiature elettromeccaniche utilizzate in campo estetico (legge n. 1 del 04/01/1990). In particolare, un notevole lavoro è stato svolto per quanto attiene l'impiego delle cosiddette lampade abbronzanti.

### Attività programmata 2007

Nel corso del 2007 è auspicabile che vengano fornite le risorse affinché il progetto possa sopravvivere e nel contempo si possano introdurre, nei prodotti di informazione sanitaria già realizzati, gli aggiornamenti necessari, tenuto conto degli sviluppi scientifici e normativi più recenti.

## Prodotti fitosanitari

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

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

Tali compiti, per i quali il Ministero della Salute di concerto con il Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e il Ministero delle Politiche Agricole e Forestali stipulerà una convenzione con l'ISS e, eventualmente, con altri Istituti di diritto pubblico di specifica competenza, consistono in:

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

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

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



**Resoconto attività 2006**

Nel 2006 questa attività non è stata svolta perchè non è stata concretizzata la Convenzione con il Ministero a causa di cambiamenti normativi.

**Attività programmata 2007**

È allo studio l'attuazione di una Convenzione sulla base della nuova normativa.

**Progetto europeo: strategie neuroprotettive per la sclerosi multipla (NeuroproMiSe)**

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

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

**Resoconto attività 2006**

Con l'inizio del progetto integrato europeo "NeuroproMiSe", coordinato dall'ISS, nel novembre del 2005, il responsabile scientifico con la collaborazione del *Project Manager*, *Business and IPR Manager* e della Divisione degli Affari Amministrativi e delle Risorse Economiche, ha avviato e gestito la struttura interna all'ISS per il coordinamento delle attività scientifiche, educative, amministrative e di comunicazione del consorzio cui partecipano 20 partner di nove stati europei. Nel corso del 2006, è stato creato un sito web dedicato al progetto (<http://www.neuropromise.eu>) con la collaborazione del SIDBAE - Settore informatico

dell'ISS, sono stati organizzati presso l'ISS un workshop internazionale e l'incontro annuale del consorzio, ed è stata finalizzata la presentazione del primo rendiconto periodico (sia scientifico che finanziario) alla Commissione europea. Per quanto riguarda i risultati ottenuti nel corso del primo anno di attività di NeuroproMiSe, si evidenziano il contributo rilevante dei partner del consorzio alla generazione di nuove conoscenze sulla genetica e sulla immunopatogenesi della sclerosi multipla e la creazione di modelli sperimentali avanzati e di piattaforme tecnologiche innovative per lo sviluppo di nuove strategie neuroprotettive per le malattie neuroinfiammatorie del sistema nervoso centrale.

### **Attività programmata 2007**

Per il 2007, si prevede la prosecuzione delle attività di coordinamento del progetto integrato NeuroproMiSe, sia a livello scientifico che gestionale, e delle attività di ricerca inerenti a detto progetto, in particolare degli studi sui meccanismi immunopatogenetici responsabili del danno cerebrale in corso di sclerosi multipla.

## **Programma nazionale di ricerca e di intervento sull'AIDS**

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

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

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

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

Ulteriore elemento di valutazione per i Comitati Scientifici è l'annuale Convegno di Rendicontazione Scientifica dell'attività svolta. Tale Convegno, organizzato dal Centro Nazionale AIDS, oltre ad essere un momento estremamente importante di confronto scientifico

fra tutti i Responsabili delle varie Unità Operative finanziate, è sicuramente un valido ausilio per i Componenti dei Comitati Scientifici per la valutazione delle attività svolte, in vista di un possibile rinnovo dei finanziamenti.

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

*A. Call for proposal*

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

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

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

*C. Call for proposal - AIDS sociale*

- 1) Aspetti psicosociali

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

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

## **Resoconto attività 2006**

Il Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS, avviato alla fine degli anni '80 e finanziato dal Ministero della Salute, è coordinato dal Centro Nazionale AIDS. Tale Programma ha portato l'Italia all'avanguardia per qualità e importanza delle iniziative intraprese e per produttività scientifica nel campo. Grazie al Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS si è selezionata, nel corso degli anni, una popolazione di ricercatori di alta qualità e inserita nei circuiti internazionali. In particolare, il Programma ha consentito all'Italia di acquisire un ruolo preminente nel panorama scientifico internazionale, come dimostrato dai numerosi riconoscimenti ottenuti dai nostri ricercatori.

In linea con quanto suggerito dalla Commissione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS presso il Ministero della Salute, il VI Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS, bandito nel 2006, ha incluso nuovamente la ripartizione tra fondi intramurali, destinati a gruppi di ricerca dell'ISS ed extramurali, destinati a gruppi esterni all'ISS.

I finanziamenti sono stati assegnati sia sulla base di bandi per singole proposte di ricerca (*Call for Proposal*), sia sulla presentazione di Azioni Concertate su argomenti ritenuti prioritari, svolti da gruppi di ricerca di consolidata esperienza, come nell'Azione Concertata Italiana per lo Sviluppo di un Vaccino contro l'HIV/AIDS (ICAV).

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

*A. Call for proposal*

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

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

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

*C. Call for proposal - AIDS sociale*

- 1) Aspetti psicosociali

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

### **Attività programmata 2007**

Il VI Programma Nazionale AIDS sarà organizzato, per entrambe le parti, intramurale ed extramurale, in differenti aree tematiche. Per quanto riguarda la parte intramurale, inoltre, verrà proposto che ogni area tematica si organizzi in Azioni Concertate. L'articolazione di queste aree è la seguente:

- Epidemiologia dell'HIV/AIDS;
- Eziopatogenesi, studi immunologici e virologici dell'HIV/AIDS;
- Ricerca clinica e terapia della malattia da HIV;
- Coinfezioni, infezioni opportunistiche e tumori associati all'HIV;
- Sviluppo di vaccini e biotecnologie innovative per la prevenzione e la cura dell'AIDS (*Italian Concerted Action on the Development of a Vaccine against HIV/AIDS*);
- Aspetti assistenziali e psicosociali.

Il Progetto 1, "Epidemiologia dell'HIV/AIDS", finanzierà proposte relative a studi osservazionali di tipo *cross-sectional* e longitudinale. Particolare enfasi sarà riservata a settori innovativi, quali l'epidemiologia molecolare, per incentivare studi sull'andamento delle resistenze ai farmaci antiretrovirali e sulla distribuzione dei sottotipi e ricombinanti di HIV nelle popolazioni.

Il Progetto 2, "Eziopatogenesi, studi immunologici e virologici dell'HIV/AIDS" prenderà in esame proposte mirate a chiarire il significato patogenetico di alcune proteine virali, i meccanismi sottostanti la variabilità del virus e le modificazioni del suo tropismo durante l'infezione naturale e i meccanismi implicati nel danno e nella morte cellulare. Saranno inoltre considerate di enorme interesse quelle proposte che mirano ad incrementare le conoscenze sulle alterazioni immunologiche indotte da HIV nella storia naturale dell'infezione e sulle difese dell'ospite per contenere l'infezione.

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

Il Progetto 4, “Coinfezioni, infezioni opportunistiche e tumori associati all’HIV” sarà in linea con gli scopi primari già stabiliti nei precedenti Programmi, poiché le Infezioni Opportunistiche ancora causano la maggioranza delle patologie legate all’AIDS nei fallimenti terapeutici e nelle ricadute.

Nel Progetto 5, “Sviluppo di vaccini e biotecnologie innovative per la prevenzione e la cura dell’AIDS”, l’*Italian Concerted Action on the Development of a Vaccine against HIV/AIDS* continuerà il lavoro in concerto (intramurale ed extramurale), come avvenuto precedentemente. In particolare, sulla base delle positive esperienze accumulate si ritiene che la sinergia fra gli scienziati intramurali ed extramurali, insieme ai partner e alle organizzazioni internazionali, continuerà a portare al conseguimento di importanti risultati nell’ambito dello sviluppo di un vaccino e di nuove biotecnologie contro l’HIV/AIDS.

Il Progetto 6, “Aspetti assistenziali e psicosociali”, sarà articolato principalmente su programmi di sperimentazione e intervento, che hanno la finalità di raggiungere risultati direttamente trasferibili alle realtà del Paese o di migliorare il livello assistenziale per i soggetti con infezione da HIV e la loro qualità di vita. In questo ambito, potranno essere finanziate anche proposte di organizzazioni non governative in grado di realizzare interventi di elevato impatto, meglio se condotti a livello multiregionale.

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

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

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

È lo sforzo più serio che sia stato fatto nel nostro Paese per affrontare uno dei più gravi problemi di sanità pubblica internazionale, cioè la resistenza agli antibiotici. Sono stati reclutati i più importanti e qualificati Centri di microbiologia clinica del nostro Paese (una cinquantina e si stima che si otterranno dati per circa 10.000 infezioni gravi, quindi un uguale numero di microrganismi, cioè per quantità e per qualità dei dati un assoluto primato per il Paese.

### **Resoconto attività 2006**

Sono stati raccolti i primi 5000 ceppi batterici previsti nel programma con la esatta definizione dei casi di malattia e la loro prevalenza. Sono state definite le maggiori resistenze agli antibiotici riscontrate nel nostro Paese. Sono emersi alcuni patogeni particolari, quali *Acinetobacter baumani*, e *Stenothrophomonas multophila* multiresistenti agli antibiotici, attualmente intensamente studiati. Una completa relazione sui risultati del programma è stata inviata al Ministero della Salute e all’ente cofinanziatore. Si sono aggiunti ai Centri partecipanti altri gruppi di ricerca e il programma è stato anche finanziato da altri enti in una efficace partnership.

### Attività programmata 2007

Le ricerche continuano e sono espanse con la partecipazione di altri Centri. È stato incrementato il numero di specie batteriche raccolte che alla fine dell'anno ammonterà a circa 7000 isolati batterici. Verrà completata la raccolta dei dati dell'antibioticoresistenza di tutti gli isolati batterici (si stima che alla fine del programma potranno essere attorno a diecimila). Verranno studiati alcuni batteri maggiori cause di sepsi e polmoniti per la loro clonalità, meccanismi di virulenza e di antibioticoresistenza. Saranno preparati paper e ulteriori relazioni conoscitive circa l'entità del fenomeno in Italia, la sua distribuzione geografica, l'impatto relativo delle infezioni ospedaliere verso quelle comunitarie. Inoltre, è stato sequenziato quasi completamente uno dei ceppi epidemici più pericolosi e diffusi nelle Unità di Terapia Intensiva, cioè l'*Acinetobacter*. Alla fine dell'anno tutti i principali risultati saranno illustrati in un Convegno *ad hoc*.

## Programma Oncotecnologico

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

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

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

Specificamente, l'analisi genomica delle cellule tumorali, mediante l'uso dei *microarray*, potrebbe consentire di: i) identificare i meccanismi molecolari della farmacoresistenza e ii) di sviluppare farmaci capaci di interferire specificamente a livelli di processi molecolari oncogenetici, senza effetti secondari di rilievo sulle cellule normali. È stato questo il modello di sviluppo del Glivec (STI571), che è in grado di inattivare selettivamente il segnale mitogenico e anti-apoptotico innescato dal recettore kit mutato in cellule tumorali di diverso tipo (leucemia mieloide cronica, seminoma ed altre neoplasie). A questa area di ricerca è dedicato il Progetto (II); taluni aspetti sono anche affrontati in altri Progetti, che svolgeranno la loro attività in sinergia col Progetto (II).

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

Studi molto recenti hanno evidenziato la possibilità di isolare all'interno dei tumori cerebrali e mammari una piccola popolazione cellulare in grado di autorinnovarsi e di dare origine ai rispettivi tumori. Queste cellule primitive neoplastiche sembrano essere responsabili dell'insorgenza, della crescita, del mantenimento e della diffusione metastatica delle neoplasie. Il Progetto III prevede di utilizzare le cellule primitive tumorali per studiare l'oncogenesi e la farmacoresistenza nei tumori della mammella, del sistema nervoso e in una serie di altre

patologie neoplastiche di rilievo. La caratterizzazione delle vie di trasduzione del segnale apoptotico attivabili in queste cellule rappresenta infatti uno strumento formidabile per la validazione delle terapie convenzionali e per l'allestimento di efficaci terapie innovative.

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

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

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

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

## Resoconto attività 2006

Nel corso del 2006 sono stati raggiunti i seguenti risultati.

- Sottoprogetto I. L'attività di ricerca è stata realizzata su due filoni differenti: il primo ha riguardato il test EDR su campioni di carcinoma ovarico, quale attività di supporto laboratoristico allo studio clinico multicentrico già avviato; il secondo è stato rivolto allo studio dell'efficacia di un inibitore del proteasoma (Bortezomib), di un ligando di recettori di morte cellulare (TRAIL) e di un peptide che mima l'azione di Smac/DIABLO sia su linee cellulari di carcinoma ovarico che su cellule tumorali primarie.
- Sottoprogetto II. Al fine di indagare *in vivo* la funzione dei geni oncosoppressori FEZ1, WWOX e Fhit precedentemente identificati sono stati realizzati modelli murini *knock-out* e sono state effettuate analisi molecolari sia su cellule derivate dai vari genotipi realizzati che su linee cellulari tumorali. È stata indagata la farmacoresistenza mediata dalla perdita della proteina FEZ1 ed è stato dimostrato il ruolo oncosoppressore del gene WWOX, per il quale è stato anche chiarito il meccanismo molecolare responsabile della sua downregolazione. Infine, per il gene Fhit è stata valutata la correlazione tra la sua espressione e il fumo di sigaretta.
- Sottoprogetto III. La rara sottopopolazione tumorigenica costituita dalle cosiddette cellule staminali tumorali è stata isolata nel carcinoma del colon e del polmone. Grazie a questa

scoperta, sono stati realizzati modelli murini innovativi. Inoltre, sono stati condotti esperimenti volti a chiarire l'effetto di stimoli infiammatori sulle cellule staminali neurali, che hanno evidenziato un'azione citotossica di queste ultime nei confronti di cellule monocitarie. In un secondo filone della ricerca sono stati studiati i geni HMGA1 e ARLTS1 nel carcinoma della mammella e dell'ovaio, dimostrando un ruolo delle corrispondenti proteine nei meccanismi di riparazione del DNA e nell'apoptosi rispettivamente. Infine è stata identificata l'esistenza di un polimorfismo nel gene ARLTS1 che predispone ai tumori su base familiare.

- Sottoprogetto IVA. È stato approfondito lo studio dell'attività anti-angiogenica di target molecolari precedentemente identificati, quali *Drm/gremlin*, *HMGB1* e *PTX3*; è stato identificato il meccanismo d'azione anti-angiogenico dei derivati del trans-resveratrolo; ed è stato messo a punto un nuovo modello di studio dell'angiogenesi in *Zebrafish*. Un secondo filone della ricerca ha indagato sull'azione anti-angiogenica degli inibitori delle proteasi dell'HIV. Infine, sono stati generati modelli murini *knock-out* per una serie di geni a monte e a valle di *Akt*, potenziali agenti modulatori del processo di angiogenesi tumorale.
- Sottoprogetto IVB. Sono state iniziate sperimentazioni precliniche su modelli di carcinoma mammario e di colon per valutare l'azione antineoplastica di inibitori di *NF-κB*, *scavenger* di radicali liberi e inibitori della trascrittasi inversa. Sono stati inoltre condotti esperimenti preliminari su linee cellulari al fine di valutare il ruolo dell'ipossia nell'induzione della risposta infiammatoria nelle cellule tumorali.
- Sottoprogetto V. Grazie al completamento degli studi computazionali è stata identificata una serie di trascritti antisenso per *Bcl-2* in un database delle EST, la cui espressione specifica verrà esaminata in linfomi B follicolari. Nel frattempo è stata valutata la sensibilità e specificità di due tecniche molecolari che consentano un'analisi accurata del trascritto antisenso in esame. Infine sono stati studiati in dettaglio i meccanismi di *turnover* dell'RNA di *Bcl-2* e i potenziali strumenti per la sua regolazione, anche in combinazione con farmaci convenzionali.
- Sottoprogetto VI. Sono stati effettuati estesi studi *in vitro* e *in vivo* per valutare l'efficacia antineoplastica e gli effetti anti-angiogenici e anti-metastatici di un inibitore delle proteasi dell'HIV (*indinavir*) e della trascrittasi inversa (*efavirenz*). I risultati hanno evidenziato delle differenze nell'efficacia di tali farmaci imputabili al tipo di tumore trattato.

### Attività programmata 2007

Nel corso del 2007 si approfondiranno gli studi descritti nell'attività di ricerca del 2006.

## Promozione dell'allattamento materno

Gli obiettivi del progetto sono la:

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

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



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

#### **Resoconto attività 2006**

Sono state effettuate, e alcune sono ancora in corso, indagini sull'inizio e sulla persistenza dell'allattamento al seno in alcune realtà territoriali.

#### **Attività programmata 2007**

Il progetto è concluso.

## **Raggiungimento dell'autosufficienza nazionale di sangue ed emocomponenti e di una sempre maggiore sicurezza in campo trasfusionale**

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

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

#### **Resoconto attività 2006**

Al fine di garantire un'omogenea formazione degli ispettori nominati dalle Regioni a condurre verifiche ispettive nei Servizi operanti nell'ambito della Medicina Trasfusionale, è stato organizzato il "Corso di formazione per l'accreditamento delle strutture trasfusionali: requisiti e procedure". I principali temi sviluppati sono stati la legislazione e i requisiti tecnici comunitari inerenti la qualità e sicurezza del sangue e dei suoi componenti, la buona pratica di fabbricazione in medicina trasfusionale, i requisiti minimi per l'esercizio delle attività di medicina trasfusionale, l'accreditamento delle strutture trasfusionali e la gestione di un programma di verifiche ispettive.

Gli Assessorati alla Sanità delle Regioni hanno designato da due a tre partecipanti, scegliendoli tra i funzionari appartenenti al sistema ispettivo e agli uffici di accreditamento regionale. In totale, i partecipanti sono stati 56, appartenenti a quasi tutte le Regioni. La valutazione del corso da parte dei partecipanti è stata molto positiva.

Alla fine del corso, agli Assessorati alla Sanità delle Regioni, è stata fornita la parte documentale di riferimento relativa alla gestione sia della qualità delle Strutture Trasfusionali, sia dei sistemi ispettivi. Tale documentazione comprendeva direttive e raccomandazioni europee

sulla qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti, la normativa nazionale di riferimento e alcune linee guida dell'Ente Nazionale Italiano di Unificazione.

### **Attività programmata 2007**

Nell'ambito dei corsi di formazione per l'accreditamento delle Strutture trasfusionali, s'intende organizzare un modulo di approfondimento. I principali temi che saranno sviluppati riguarderanno: la gestione di un programma di verifiche ispettive da parte degli ispettorati regionali e la conduzione delle ispezioni all'interno delle Strutture trasfusionali.

La parte documentale di riferimento, relativa alla gestione della qualità delle Strutture Trasfusionali e dei sistemi ispettivi, sarà elaborata in forma di *check list*, per facilitare lo svolgimento delle verifiche e rendere più omogenea la valutazione.

## **Registro nazionale AIDS (RAIDS)**

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

Da quella data la notifica dei casi di AIDS è stata fondamentale per guidare gli sforzi nazionali nel controllo dell'epidemia da HIV/AIDS e per attivare adeguati programmi di prevenzione e una corretta gestione dei servizi socio-sanitari.

In collaborazione con le regioni, il COA provvede alla raccolta, all'analisi e alla diffusione dei dati relativi alle nuove diagnosi di AIDS. I dati aggiornati del Registro Nazionale AIDS sono pubblicati annualmente (prima del 2005 semestralmente e prima del 1998 trimestralmente) sul *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*.

I dati del registro sono resi disponibili, criptandone l'identificazione, a studiosi italiani e stranieri. Vengono inoltre inviati presso il Centro Europeo per la sorveglianza epidemiologica dell'infezione HIV/AIDS di Parigi dove vengono interpretati insieme con quelli degli altri Paesi europei.

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

Il Registro è servito da base per una serie di studi collaterali, quali lo studio sistematico del ritardo di notifica, la verifica dei decessi per AIDS (Codice ISTAT 279.1) e dello stato in vita dei pazienti con AIDS, consentendo la stima della sottonotifica dei casi di AIDS e l'elaborazione di accurate stime di sopravvivenza.

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

Dal 1995 l'introduzione delle nuove terapie altamente efficaci e un'assistenza medica avanzata hanno modificato le caratteristiche principali dell'epidemia di AIDS in Italia. È aumentato il tempo di incubazione della malattia ed è contemporaneamente aumentato il tempo di sopravvivenza delle persone che vivono con l'AIDS modificando completamente la dinamica di diffusione di questa epidemia.

Per questo motivo non è più sufficiente la sola sorveglianza dei casi di AIDS ma è necessaria anche un'analisi dei nuovi infetti per stimare la diffusione di questo virus nel nostro Paese.

Ad oggi, non esiste un sistema di sorveglianza nazionale sulle nuove diagnosi di infezioni da HIV ma ci sono otto realtà locali (Piemonte, Veneto, Trento, Bolzano, Friuli Venezia Giulia, Modena, Lazio, Liguria) che hanno incominciato a raccogliere i dati, alcune già da molti anni.

Il COA, oltre a raccogliere i dati aggregati provenienti dalle regioni/province ed elaborarli per descrivere l'infezione da HIV in Italia, è in continuo contatto con il Ministero della Salute per estendere la sorveglianza HIV a tutte le regioni italiane e creare una sorveglianza nazionale delle nuove diagnosi di infezione da HIV.

### **Resoconto attività 2006**

Dall'inizio dell'epidemia al dicembre 2005, in Italia sono stati notificati 56.076 casi di AIDS con un tasso di letalità totale del 62,0%. Data la non obbligatorietà della notifica del decesso per AIDS, la quota dei decessi è probabilmente sottostimata. L'incidenza dei casi di AIDS è andata aumentando nel corso degli anni sino al 1995; in seguito si è verificata una tendenza alla diminuzione.

La proporzione delle donne è andata progressivamente aumentando (16% nel 1985, 22,4% nel 2005). L'età media alla diagnosi dei casi adulti è in aumento sia tra gli uomini che tra le donne (nel 1985 era 29 anni per i maschi e 24 anni per le donne, nel 2005 rispettivamente 41 e 38 anni).

Si evidenzia un gradiente decrescente Nord-Sud nella diffusione della malattia.

La proporzione di casi attribuibili all'uso di sostanze stupefacenti è andata diminuendo nel tempo (67,7% nel 1991, 32,8% nel 2005) mentre quella attribuita a contatti eterosessuali è in aumento (6,6% nel 1991, 40,4% nel 2005). I casi pediatrici (età inferiore ai 13 anni) dicembre 2005 sono stati 746 e hanno mostrato un andamento in diminuzione parallelo a quello dei casi adulti. Il 93% di questi ha contratto l'infezione dalla madre. La proporzione di stranieri affetti da AIDS presenti in Italia è aumentata negli ultimi anni (1% dei casi totali prima del 1987, oltre il 18,9% nel 2005).

### **Attività programmata 2007**

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

Verrà attivata una verifica dei decessi in soggetti HIV-positivi (con AIDS e non) per studiare meglio le cause di mortalità in soggetti sieropositivi, per stimare la sottonotifica dei casi di AIDS, e per elaborare accurate stime di sopravvivenza.

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

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

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

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

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

## Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita

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

Questo provvedimento deriva dal DL 30 ottobre 1987, n. 443 che sottopone a forme speciali di farmacovigilanza i medicinali il cui impiego presenti rischi elevati e dal parere espresso dal Consiglio Superiore di Sanità nelle sedute del 26 gennaio 1989 e del 25 settembre e 23 ottobre 1991. In tale occasione il CSS propone che le prescrizioni siano effettuate da centri specializzati e che tutti i pazienti siano iscritti in appositi registri regionali, trasmessi annualmente all'Istituto Superiore di Sanità. In seguito a tali disposizioni, il DM del 29 novembre 1993 ha stabilito che l'HGH dovesse essere somministrato solo ai soggetti con deficit accertato di tale ormone, inclusi i pazienti con sindrome di Turner, e che la prescrizione di tale farmaco potesse essere attuata solo da centri regionali abilitati (presidi sanitari delle ASL, centri universitari o ospedalieri di endocrinologia elencati nella GU n. 165 del 16/07/1994).

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

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

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

### — Resoconto attività 2006

Nel corso del 2006 sono state organizzate riunioni di lavoro finalizzate all'attuazione della piattaforma informatica relativa alle segnalazioni delle prescrizioni di ormone somatotropo. In particolare si sono tenute riunioni e seminari, sia a Torino che in Istituto, con i responsabili del Registro Regionale della Regione Piemonte, in occasione dei quali sono stati esaminati e discussi i diversi aspetti dell'informatizzazione di tali segnalazioni. In particolare, il Prof Franco Cavallo e il Dott Alberto Borracino dell'Università degli Studi di Torino sono stati invitati in Istituto per un seminario alla presenza di incaricati delle società scientifiche nazionali, coinvolte

nella gestione dei pazienti che necessitano di tale terapia (SIE, SIP, SIEDP), e dei collaboratori interni all'ISS, coinvolti nella realizzazione e gestione di questo registro.

Si è attualmente giunti a una prima stesura della scheda informatizzata da parte del SIDBAE - Settore Informatico, che sarà testata in ambiente clinico. La prima fase prevede la messa a punto della scheda per le segnalazioni in età pediatrica sulla base di una collaborazione con il Prof Marco Cappa dell'Ospedale Bambino Gesù di Roma.

È stato aggiornato il sito web del Registro, che ora risulta completo della normativa, dei dati nazionali e dell'aggiornamento scientifico-clinico.

È stato prodotto un articolo per il Notiziario ISS, pubblicato sul numero di maggio 2006 che riporta i dati in possesso del Registro dalla fine degli anni '80 ad oggi.

È stato richiesto e ottenuto il finanziamento del Registro per il 2007 all'Agenzia del Farmaco (AIFA), con cui sarà possibile finanziare le attività necessarie alla implementazione e diffusione della scheda informatizzata e l'organizzazione del workshop del 2007.

### **Attività programmata 2007**

Nel 2007 si prevede di giungere alla stesura definitiva della scheda informatizzata per le segnalazioni delle prescrizioni relative al trattamento con ormone somatotropo in ambiente web. Si procederà, quindi, alla sperimentazione clinica di tale scheda, sia in ambiente pediatrico che di endocrinologia dell'adulto, attraverso collaborazioni con le società scientifiche interessate. Inoltre, verrà organizzato un workshop da tenersi in ISS, cui saranno invitati esponenti dell'ambiente clinico e delle regioni, coinvolti nella gestione dei centri autorizzati e dei registri regionali, rispettivamente. Queste attività consentiranno di ottenere segnalazioni più corrette e complete, contenenti le informazioni necessarie per poter esercitare il ruolo di sorveglianza epidemiologica nazionale attribuito al Registro.

## **Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori**

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

### **Resoconto attività 2006**

Sono in corso di elaborazione i dati raccolti per l'anno 2003 per il calcolo dei tassi di attacco e la letalità per gli eventi coronarici e cerebrovascolari per la fascia di età 35-74 anni in diverse aree del Paese (Regioni Friuli e Veneto, Firenze, Roma, Napoli, area Brianza). Per identificare gli eventi correnti sono state utilizzate due fonti di informazione: i certificati di morte e le diagnosi di dimissione ospedaliera. Sono stati identificati gli eventi in base ai codici indicativi di malattia ischemica del cuore (ICD-9: 410-414 in diagnosi di dimissione principale oppure per i deceduti i codici 410-414 in causa principale o 250, 401-405 e 428 quando accompagnato da 410-414 in causa secondaria) e di accidente cerebrovascolare (ICD-9: 430-432, 434, 436 in diagnosi di dimissione principale oppure per i deceduti i codici 430-438 in causa principale o 250, 401-405 e 440 in causa principale quando accompagnato da 430-438 in causa secondaria) e alla durata dell'evento (28 giorni).

In collaborazione con l'Agenzia dei Servizi Sanitari della Regione Friuli Venezia Giulia è stato realizzato un algoritmo per l'applicazione contemporanea dei nuovi (ESC/ACC) e vecchi (MONICA) criteri diagnostici per la definizione di infarto del miocardio/sindrome coronaria acuta negli eventi coronarici sospetti ricoverati in ospedale. Il confronto fra i due criteri permetterà di valutare l'aumento degli eventi non fatali previsto con l'introduzione di test enzimatici ematochimici (troponina) nei nuovi criteri diagnostici. Sono stati raccolti 300 eventi sospetti coronarici fatali e non fatali ricoverati consecutivamente in un ospedale di elevata affluenza nei centri dell'area Brianza, della Regione Friuli, l'area di Firenze e del Comune di Napoli; gli eventi sospetti sono stati classificati applicando entrambi, nuovi e vecchi, criteri diagnostici; il risultato derivato dall'applicazione di entrambi i criteri nei tre centri dislocati in differenti aree del Paese permetterà di valutare se esiste una differenza nella applicazione dei criteri diagnostici nelle diverse aree geografiche e di quantificare la sovrastima attesa degli eventi coronarici ricoverati in ospedale per l'introduzione di marcatori più sensibili della necrosi miocardica.

### **Attività programmata 2007**

Riattivazione delle aree del registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari al fine di valutare a cinque anni di distanza dalla prima determinazione (2003-04) l'impatto delle malattie cardiovascolari di origine arteriosclerotica (infarto del miocardio, ictus). La metodologia applicata è standardizzata e validata dalla precedente esperienza, in modo da permettere il confronto. L'appaiamento dei dati di mortalità e delle diagnosi di dimissione ospedaliera permette, assieme alla validazione di un campione di eventi consecutivi, di identificare i valori predittivi positivi dei singoli codici delle malattie cardiovascolari, al fine di stimare gli eventi correnti fatali e non fatali, coronarici e cerebrovascolari e valutarne la letalità. Sono stati recentemente pubblicati (*Circulation* 2003;108:2543-2549) i nuovi criteri per la definizione epidemiologica dei casi di cardiopatia ischemica acuta e c'è un dibattito in letteratura sulla modalità più appropriata di gestione della componente ospedaliera dei registri dell'ictus, considerata la necessità di ottenere indicatori di severità della malattia. Le domande di ricerca a cui vuole rispondere la sezione sui registri degli eventi acuti coronarici e cerebrovascolari sono: per gli eventi coronarici "che modificazioni del valore predittivo positivo dei singoli codici principali di dimissione ospedaliera e di morte ci sarebbero se si applicassero i nuovi criteri diagnostici?"; per gli eventi cerebrovascolari "che incremento del valore informativo in sanità pubblica comporterebbe la raccolta dei dati al momento del ricovero di un paziente con ictus in relazione a quella eseguita dalla consultazione della cartella clinica dopo la dimissione?"

Riattivazione dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare: 50 centri distribuiti sull'intero territorio nazionale (uno ogni milione e mezzo di abitanti, incluso uno anche nelle regioni con popolazione inferiore) vengono selezionati per arruolare una coorte di 10.000 persone di età compresa fra 35 e 74 anni. Le informazioni raccolte (stile di vita) e le misure effettuate (pressione arteriosa, quadro ematochimico lipidico e glucidico, misure antropometriche, ECG, spirometria) permettono di valutare l'andamento dei fattori di rischio, delle condizioni a rischio e delle malattie cardiovascolari, confrontandole con l'indagine simile condotta tra il 1998 e il 2002.

Valutazione dell'andamento in discesa della mortalità per cardiopatia coronarica identificando la parte attribuibile alle procedure terapeutiche in prevenzione secondaria, ai trattamenti in prevenzione primaria e ai cambiamenti dello stile di vita con i dati disponibili del Progetto CUORE (incidenza prevalenza, consumo di farmaci cardiovascolari, ricoveri ospedalieri, fattori di rischio) utilizzando il modello IMPACT, realizzato da Simon Capewell, *Department of Public Health, University of Liverpool*.

Pubblicazione dei manuali delle operazioni per l'implementazione dei Registri di popolazione sull'ictus e infarto miocardico acuto, e delle indagini cardiovascolari di popolazione nell'ambito dell'EUROCISS - *cardiovascular indicators surveillance set*.

## Registro nazionale degli ipotiroidei congeniti (RNIC)

Il Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti (RNIC) è stato avviato come progetto del Ministero della Sanità nel 1987 con l'adesione di tutti i Centri di Screening e delle strutture deputate alla cura e al follow up dei bambini con Ipotiroidismo Congenito (IC) che operano nel nostro Paese. Come previsto dal Piano Sanitario Nazionale e dal DPC del 09/07/1999, il coordinamento del Registro è affidato all'ISS.

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

I danni dovuti alla carenza protratta di ormoni tiroidei sono molteplici e diffusi a tutti gli organi e sistemi. In particolare, le lesioni a carico del sistema nervoso centrale determinano grave ritardo mentale. Tuttavia un'adeguata terapia ormonale sostitutiva (L-tiroxina), poco costosa e di semplice somministrazione, consente di prevenire tali danni purché sia attuata precocemente. Poiché alla nascita la sintomatologia dell'IC può essere aspecifica, sfumata o spesso completamente assente, è estremamente difficile effettuare una diagnosi clinica della patologia in epoca neonatale. È invece possibile effettuare una diagnosi sicura mediante la esclusiva determinazione biochimica dell'ormone ipofisario tireostimolante TSH (sempre al di sopra della norma nei casi di IC) o in associazione alla determinazione dell'ormone tiroideo T4 attraverso metodi di dosaggio in grado di determinare questi ormoni su piccolissime quantità di sangue prelevato e assorbito su carta prima della dimissione dal reparto di nascita.

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

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

rende possibile, inoltre, la verifica dell'efficienza, in termini di organizzazione e di funzionamento, e dell'efficacia delle azioni di prevenzione intraprese e delle scelte sanitarie effettuate.

Gli obiettivi che il Registro si propone sono:

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

La raccolta delle informazioni anonime relative ai bambini ipotiroidei si avvale di schede informatizzate contenenti i risultati dei test di screening (a cura del centro di screening); l'obiettività clinica dei neonati nella prima settimana di vita (a cura del reparto di nascita); l'anamnesi familiare e materna in gravidanza, i dati biochimici e strumentali relativi al periodo pre-trattamento, l'inizio e il dosaggio della terapia, la presenza di eventuali malformazioni congenite associate, i dati relativi al follow up a un anno di vita e quelli relativi all'eventuale rivalutazione della diagnosi a 2-3 anni di vita (a cura delle strutture deputate al follow up dei bambini con IC).

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

### **Resoconto attività 2006**

Nell'anno 2006 l'attività relativa al Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti ha riguardato la sorveglianza della patologia sull'intero territorio nazionale, l'attività di ricerca relativa a studi di tipo eziologico, l'aggiornamento del sito web del Registro, nonché l'organizzazione dell'annuale workshop sull'Ipotiroidismo Congenito (IC) in cui vengono presentate e discusse le problematiche emergenti relative alla patologia.

Per ciò che riguarda l'attività di sorveglianza, è stato aggiornato il data base del Registro nel quale ad oggi sono reclutati circa 3500 bambini con IC diagnosticati mediante screening neonatale. L'analisi dei dati aggiornati ha confermato un valore di incidenza nel nostro Paese di circa un caso su 2700 nati vivi. Per ciò che riguarda la verifica dell'efficienza delle procedure di screening attuate in Italia, i dati del Registro hanno confermato la possibilità di realizzare nel nostro Paese il trattamento precoce dei bambini affetti da questa patologia. Dall'analisi dei dati relativi agli ultimi cinque anni di attività del Registro è emerso infatti che, in media, la terapia sostitutiva viene istituita entro il 20° giorno di vita, ovvero ampiamente al di sotto del limite (primo mese di vita) entro il quale è possibile prevenire le gravi sequele neuropsichiche conseguenti al deficit tiroideo in epoca neonatale.

Per ciò che riguarda l'attività di ricerca connessa al Registro, è stato realizzato l'avanzamento degli studi mirati ad individuare le cause dell'IC che, ad oggi, non sono ancora completamente chiarite. Infatti, sebbene i numerosi studi condotti negli ultimi anni abbiano dimostrato la presenza, in soggetti con IC, di mutazioni a carico di fattori di trascrizione coinvolti nello sviluppo della tiroide (PAX8, TTF1, TTF2, NKX2.5) o di geni coinvolti nel funzionamento della ghiandola (TSHR, TG, TPO, NIS, THOX2), l'osservazione di tali mutazioni può spiegare soltanto un minimo numero di casi di IC. Inoltre, sebbene non manchino casi familiari della patologia, l'IC si presenta prevalentemente in maniera sporadica.



L'attenzione quindi è stata rivolta prevalentemente allo studio dei fattori di rischio ambientali la cui riduzione, essendo essi fattori di rischio modificabili, può contribuire alla prevenzione della patologia. Partendo dall'osservazione che l'incidenza in Italia è significativamente più elevata di quella (1:4000-5700) osservata in Paesi caratterizzati da adeguato apporto nutrizionale di iodio, quali USA, Canada, Giappone e alcune parti della Cina, è stata condotta un'analisi dell'incidenza a livello regionale. Questa ha mostrato che in Italia è presente un evidente gradiente di incidenza Nord-Sud (1:3400 al Nord; 1:2300 al Sud), similmente a quanto osservato per la prevalenza di gozzo che rappresenta la più frequente manifestazione della carenza nutrizionale di iodio e che risulta più ridotta al Nord (6-10%) e più elevata al Sud (15-20%). Ad ulteriore dimostrazione del fatto che la carenza iodica ambientale può svolgere un ruolo nell'eziologia dell'IC vi sono i bassi valori di incidenza rilevati nella Provincia Autonoma di Bolzano (1:9000 nati vivi) dove, dal 1982, viene attuata con successo la profilassi iodica e dove si è osservata, nel tempo, una sensibile riduzione della prevalenza di gozzo.

Per ciò che riguarda infine l'attività relativa alla Banca del DNA associata al Registro, anche nel 2006 è continuata la raccolta dei campioni di DNA di bambini con IC e dei loro genitori.

### **Attività programmata 2007**

Verrà approfondito lo studio della relazione esistente tra carenza iodica ambientale e frequenza di Ipotiroidismo Congenito (IC). In particolare, verranno confrontati i dati di incidenza di IC derivanti dal Registro con i dati di ioduria, quale indicatore della carenza nutrizionale di iodio nella popolazione, disponibili sul territorio. Sulla base di tali informazioni sarà anche possibile stabilire se le forme di IC non dovute a difetti dell'embriogenesi (disgenesia tiroidea) siano particolarmente influenzate da questo fattore di rischio ambientale. È stato ipotizzato, infatti, che mutazioni a carico di geni che codificano per proteine coinvolte nel recupero dello iodio durante i processi intratiroidici di *turn over* di questo elemento possano, in condizioni di carenza nutrizionale di iodio, associarsi ad un fenotipo di IC con ghiandola in sede.

Verrà continuata inoltre l'attività di sorveglianza sul territorio della patologia, come pure la raccolta dei campioni di DNA relativi alla banca biologica associata al Registro.

## **Registro nazionale della legionellosi**

Nel 1983 (DM 7 febbraio 1983) il Ministero della Sanità ha incluso la legionellosi tra le malattie infettive e diffuse soggette ad obbligo di denuncia. Data la necessità di promuovere la raccolta di informazioni più accurate l'ISS ha avviato un Programma nazionale di sorveglianza e l'istituzione del Registro nazionale della legionellosi. Una successiva Circolare Ministeriale del 29 dicembre 1993 ha ribadito che ogni qualvolta sia diagnosticato un caso di legionellosi, la scheda di sorveglianza, compilata in tutte le sue parti, deve essere inviata all'ISS-Dipartimento di malattie infettive, parassitarie e immunomediate. Le schede di segnalazione, inviate dalle Direzioni sanitarie degli ospedali in cui viene posta la diagnosi o dai Servizi di Igiene pubblica delle Regioni, contengono i dati anagrafici dei pazienti, gli aspetti clinici, e le possibili fonti di esposizione all'infezione.

Gli obiettivi del Registro sono:

- monitorare la frequenza di legionellosi in Italia, sia dal punto epidemiologico che clinico-nosologico, con particolare attenzione ai fattori di rischio per l'acquisizione della malattia;
- identificare eventuali variazioni nei trend della malattia;

- identificare tempestivamente *cluster* epidemici di legionellosi dovuti a particolari condizioni ambientali al fine di interrompere il rischio di trasmissione.

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

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

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

### **Resoconto attività 2006**

I dati del 2006 sono in fase di elaborazione, ma nella sostanza non sembrano distinguersi molto dai dati delle precedenti annualità.

In relazione all'attività del registro, tesa ad utilizzare i dati che da esso derivano per la stesura di normative volte alla prevenzione ed al controllo della legionellosi, è iniziata l'implementazione di due documenti fondamentali per il controllo della legionellosi nonché è in attiva fase il QC nazionale per la validazione dei laboratori regionali di riferimento della legionellosi. È stato inoltre definitivamente approvato il "Laboratorio di riferimento Nazionale della Legionellosi" presso il nostro Istituto, che è in realtà attivo da molti anni.

I documenti di cui sopra sono:

- Linee guida recanti indicazioni sulla legionellosi per i gestori di strutture turistico-recettive e termali.  
[http://pbi.wp.ebixtrade.it/site/pbi\\_wp\\_ebixtrade\\_it/GazzettaUfficiale28Febbraio05.pdf](http://pbi.wp.ebixtrade.it/site/pbi_wp_ebixtrade_it/GazzettaUfficiale28Febbraio05.pdf)
- Linee guida recanti indicazioni ai laboratori con attività di diagnosi microbiologica e controllo ambientale della legionellosi.  
[http://pbi.wp.ebixtrade.it/site/pbi\\_wp\\_ebixtrade\\_it/GazzettaUfficiale29Febbraio2005.pdf](http://pbi.wp.ebixtrade.it/site/pbi_wp_ebixtrade_it/GazzettaUfficiale29Febbraio2005.pdf)

### **Attività programmata 2007**

Nel 2007 si continuerà la raccolta di tutte le schede di notifica dei casi di legionellosi. Inoltre, con la implementazione, peraltro già avviata, dei documenti e linee guida elaborati nel 2004 e sopracitati si auspica una maggiore attività di prevenzione ad opera delle strutture recettive e termali che dovrebbe ridurre la quota di casi associati a queste strutture. Anche l'individuazione dei laboratori di riferimento regionali con attività di controllo ambientale della legionellosi dovrebbe garantire un controllo e una prevenzione capillare in tutto il Paese, con un intervento tempestivo soprattutto in caso di *cluster*. È possibile che questa attività porti a un aumento del numero dei casi diagnosticati (prima sottonotificati) ma a un superiore livello di diagnosi clinica e migliore prognosi.

## Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate

Il Registro Nazionale della Malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ) e sindromi correlate è stato istituito nel 1993 presso l'ISS per attuare la sorveglianza delle Encefalopatie spongiformi trasmissibili dell'uomo (TSE) su tutto il territorio nazionale. Le TSE sono causate da agenti trasmissibili che determinano nell'ospite una patologia neurologica progressiva e rapidamente fatale con un periodo di incubazione che varia da alcuni mesi a diversi anni. La sorveglianza di queste patologie è particolarmente impegnativa, perchè la diagnosi di certezza si può ottenere solo con l'esame istologico e immunoistochimico sul tessuto cerebrale dei soggetti affetti. Fondamentale per questa attività di sorveglianza è stata quindi la definizione di caso che si basa sulla distinzione eziopatogenetica dei casi in sporadici, genetici, iatrogeni e variante della MCJ (vMCJ) e su vari gradi di accuratezza diagnostica: i casi sono certi se è stato effettuato l'esame neuropatologico, probabili se oltre alla presenza di alcuni segni clinici sono positivi l'esame elettroencefalografico e il test per la proteina 14-3-3 sul liquido cefalorachidiano, possibili se vi sono i segni clinici, la durata della malattia è inferiore ai 24 mesi, ma gli esami di laboratorio non sono suggestivi. La sorveglianza di queste patologie è stata avviata in Italia e in altri Paesi europei (Francia, Gran Bretagna, Olanda, Slovacchia, Spagna, Svizzera) e non europei (Australia e Canada), per monitorare eventuali variazioni delle caratteristiche cliniche ed epidemiologiche delle TSE in relazione alla comparsa dell'epidemia di Encefalopatia Spongiforme del Bovino (BSE) in Gran Bretagna e successivamente in altri Paesi europei. Questa attività di sorveglianza ha permesso di individuare e descrivere nel 1996 per la prima volta la vMCJ in Gran Bretagna, causata dall'esposizione per via alimentare a tessuti di animali affetti da BSE. In seguito la vMCJ è stata individuata anche in altri Paesi europei. In Italia il primo caso di vMCJ è stato notificato al Registro nel 2001.

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

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

Gli obiettivi della sorveglianza sono:

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

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

costituire una banca di materiale biologico utilizzabile per la messa a punto di nuovi test diagnostici.

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

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

### **Resoconto attività 2006**

Nell'ultimo anno sono state svolte le seguenti attività:

- sono state raccolte 221 nuove segnalazioni di casi con sospetto di malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ). Per tutte le 221 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 questi casi in base al decorso clinico, le indagini strumentali, biochimiche, genetiche e neuropatologiche eventualmente effettuate;
- sono stati visitati personalmente dai medici del registro, secondo un protocollo clinico standardizzato, 41 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;
- sono stati visionati i tracciati elettroencefalografici in 107 casi segnalati;
- sono state richieste e visionate le immagini di Risonanza Magnetica Nucleare di 23 casi segnalati;
- sono stati studiati con analisi della sequenza dell'intero gene della PrP (PRNP) 92 nuovi casi sospetti di cui 17 sono stati trovati mutati, mentre è stato analizzato il polimorfismo al codone 129 del gene PRNP nei casi sporadici;
- sono stati effettuati 71 test sul liquor per la proteina 14-3-3 mediante *Western blot*; ogni campione è stato sempre analizzato in due corse differenti per confermare il risultato;
- sono state coordinate tutte le attività inerenti il trasporto di materiale biologico potenzialmente infetto per i riscontri autoptici in 40 casi sospetti di MCJ;
- sono stati studiati con esame neuropatologico condotto su varie aree dell'encefalo fissato in formalina 40 pazienti deceduti con sospetto clinico di MCJ nel 2006. Di questi, 23 casi sono risultati affetti dalla forma sporadica della malattia, otto casi sono risultati forme genetiche, uno è stato classificato come iatrogeno, sette sono stati classificati come affetti da altre patologie del sistema nervoso;
- sono state effettuati sui casi sporadici anche gli esami su materiale cerebrale congelato per la caratterizzazione all'immunoblot della proteina patologica PrPsc (*typing*) secondo la classificazione molecolare proposta da Parchi *et al.* (Ann. Neurol. 46:224-233 1999);
- è stata inoltre portata avanti la collaborazione con il CINECA per la base dati informatizzata;
- 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 nel caso in cui si è già in possesso del risultato dell'esame neuropatologico mentre gli altri rimangono "in corso";

- si è provveduto all'aggiornamento mensile dei decessi per MCJ sul sito web del registro della MCJ dell'ISS e all'aggiornamento trimestrale dei decessi per MCJ sul sito web della sorveglianza europea;
- si è provveduto all'elaborazione dei dati di mortalità della MCJ e sindromi correlate negli anni 1993-2005;
- sono stati elaborati sei 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 marzo 2003, GU n. 75 del 31/03/2003;
- si è avviata la collaborazione al progetto di validazione della Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) cerebrale come nuovo criterio diagnostico per i casi di MCJ sporadica;
- si svolta l'attività di coordinamento del nuovo database elettronico europeo per l'immissione dei dati sulle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane precedentemente raccolti (periodo di sorveglianza 1993-2004) nel nuovo sito.

### **Attività programmata 2007**

Per l'anno 2007 sono state programmate le seguenti attività:

- segnalazioni dei casi sospetti seguite dai medici del registro con aggiornamento delle informazioni periodicamente tramite contatti telefonici;
- casi visitati, laddove possibile, personalmente dai medici del registro, secondo un protocollo clinico standardizzato, e con somministrazione ai pazienti o a i loro parenti di un questionario epidemiologico che riguarda fattori di rischio e anamnesi familiare;
- estensione della somministrazione del questionario epidemiologico a una popolazione di controllo adattata per età e sesso ai casi di malattia di Creutzfeldt-Jakob già sottoposti al questionario per l'analisi statistica dei fattori di rischio;
- test per la proteina 14-3-3 e, in alcuni casi selezionati, il test per la proteina tau sul liquor e sequenza dell'intero gene della PrP sul DNA eseguiti in ISS, se i centri segnalatori non sono in grado di eseguire esami diagnostici sul liquor e sul sangue;
- coordinamento dei riscontri autoptici laddove le strutture non siano in grado di eseguire l'esame neuropatologico;
- elaborazione dei dati di mortalità e aggiornamento dei siti web dell'ISS con scadenza mensile e con scadenza trimestrale del sito EUROCD;
- utilizzazione del nuovo database elettronico italiano e immissione dei dati precedentemente raccolti nel nuovo sito;
- utilizzazione del nuovo database elettronico europeo e immissione dei dati precedentemente raccolti;
- avvio dello studio di sorveglianza epidemiologica in medicina trasfusionale riguardo al problema della MCJ.

## **Registro nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita, degli embrioni formati e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime**

Il Registro Nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di Procreazione medicalmente assistita (PMA), degli embrioni formati, e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime in ottemperanza al mandato della legge 40/2004 (art. 11 e art 15), svolge diverse attività:

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

La raccolta dati avviene attraverso l'utilizzo del sito web del Registro situato all'interno del portale dell'ISS dove sono raccolti i dati in forma aggregata.

Inoltre per la futura raccolta dati su ciclo singolo di trattamento è stato messo a punto un software di gestione dei dati relativi alle coppie con problemi di infertilità, che facilita la raccolta nei Centri dei dati su record individuali. Sui dati raccolti vengono realizzate analisi a carattere epidemiologico, con continuità nel tempo, al fine di monitorare l'evoluzione del fenomeno e consentire il paragone con quanto avviene in altri Paesi.

La gestione del registro viene svolta in stretta collaborazione con le Regioni.

### **Resoconto attività 2006**

- Inizio attività del Registro Nazionale PMA.
- Censimento dei centri di PMA esistenti in Italia.
- Riunioni e gruppi di lavoro con i centri che applicano le tecniche di PMA.
- Progettazione e realizzazione di un software per la gestione dell'archivio dei centri per la gestione clinica dei singoli pazienti e per la raccolta dati in forma aggregata.
- Progettazione, realizzazione e aggiornamento del sito web del Registro Nazionale PMA all'interno del portale dell'ISS, con accesso differenziato per utenze differenti:
  - Centri: con accesso esclusivamente ai dati di loro competenza.
  - Regioni: accesso ai dati dei centri che operano nel proprio territorio
  - ISS: avrà la possibilità di monitorare i dati di tutti i centri
  - Ministero della Salute
  - Cittadini: accesso esclusivamente ai dati generali sui centri operanti nel territorio nazionale, la loro ubicazione i servizi offerti, e successivamente a informazioni più dettagliate su ogni centro e sui risultati conseguiti.
- Presentazione ai centri PMA del software elaborato per la gestione dell'archivio dei centri, per la gestione clinica dei singoli pazienti e per la raccolta dati in forma aggregata.
- Adozione e messa in rete da parte dei centri e del personale ISS del software.

- Indagine qualitativa sui bisogni informativi delle coppie che accedono alla PMA svolta in collaborazione con le Associazioni di pazienti infertili.
- Raccolta dati aggregati.
- Stesura Relazione annuale per il Ministro della Salute.

### **Attività programmata 2007**

- Formazione degli operatori dei centri sulle modalità di raccolta dati e sull'utilizzo specifico del software. Implementazione del software per la gestione dell'archivio dei centri, per la gestione clinica dei singoli pazienti e per la raccolta dati su record individuali e in forma aggregata.
- Apertura all'interno del sito web del Registro PMA di una sezione dedicata alla raccolta dati in forma aggregata.
- Raccolta dati aggregati.
- Stesura Relazione annuale per il Ministro della Salute.
- Ideazione e avviamento campagna di informazione sull'esistenza del registro e sulle sue finalità.
- Incontri con le associazioni di pazienti.
- Incontri con le Società Scientifiche per la raccolta di materiali per la campagna informativa sulla fertilità.

## **Registro nazionale e regionale del sangue e del plasma**

Il Registro Nazionale del Sangue e del Plasma è stato istituito nel 1991 e ha permesso di monitorare la produzione e distribuzione di sangue ed emocomponenti necessari per il raggiungimento dell'autosufficienza nazionale e di misurare i miglioramenti avuti negli anni. La normativa ha previsto che ogni Regione abbia un flusso informativo stabile coordinato a livello nazionale dall'ISS. Attualmente attraverso la rete informativa nazionale, dedicata all'autosufficienza e sicurezza del sangue, sono gestiti i dati del Registro (donatori, donazioni, caratteristiche del sangue donato, distribuzione del sangue e dei suoi prodotti, ecc.) e i dati delle altre attività del sistema trasfusionale (emoscambio, stato di salute della popolazione dei donatori, eventi avversi legati alla trasfusione, ecc.). Tali dati, raccolti dalle Strutture Trasfusionali e trasmessi ai Centri Regionali di Coordinamento e Compensazione (CRCC) e da questi all'ISS, consentono di avere un monitoraggio del sistema trasfusionale nazionale.

Il Registro è attualmente basato sul questionario definito per Decreto Ministeriale nel 1996. È costituito essenzialmente da due sezioni: la prima fornisce dati relativi alla gestione dei donatori e delle unità di sangue e plasma; la seconda parte fornisce informazioni relative alle altre attività trasfusionali (diagnostica di laboratorio, gestione computerizzata, controlli di qualità, organico del servizio, ecc.). Il questionario è compilato annualmente dai Responsabili di ogni Struttura Trasfusionale e trasmesso al proprio CRCC (o all'Ufficio Regionale competente) che provvede a validarlo e a trasmetterlo all'ISS. L'ISS analizza ed elabora i dati, che vengono presentati alle strutture responsabili in materia trasfusionale delle Regioni in un'apposita riunione. Viene preparato un rapporto annuale per il Ministro della Salute che viene pubblicato nella serie Rapporti ISTISAN sia online che su carta e viene diffuso a tutte le strutture e gli utenti interessati.

Il 2005 è stato investito da un'ampia produzione di decreti e leggi che regolamentano il sistema trasfusionale. All'interno di queste (Legge 219 ottobre 2005) viene riconfermata la validità del Registro nazionale sangue, che rappresenta uno strumento importante per lo studio, la valutazione e la programmazione delle attività e dei fabbisogni del sistema trasfusionale.

### **Resoconto attività 2006**

Nell'ambito di tale attività sono stati raccolti, analizzati ed elaborati i dati di tutte le 300 strutture trasfusionali tenute alla compilazione del Registro relativi all'anno 2005 ed è stato presentato e pubblicato il relativo rapporto (Rapporti ISTISAN 06/30). Il numero dei donatori totali è aumentato rispetto al 2004 del 3% (1.492.858 vs. 1.451.641); i donatori periodici rappresentano l'85% dei donatori totali. La raccolta delle unità di sangue intero è aumentata rispetto all'anno precedente di circa il 3%: in totale sono state raccolte 2.346.656 unità di sangue intero.

È stato organizzato il consueto incontro annuale con i responsabili dei CRCC, le principali associazioni di volontariato e i responsabili del Ministero della Salute per la presentazione del Registro, e l'analisi della stima del fabbisogno di emazie per l'anno 2007. Sono stati definiti gli scambi tra regioni (circa 75.000 unità) per il mantenimento dell'autosufficienza nazionale. Ampio spazio è stato dato alla definizione delle strategie future per il raggiungimento dell'autosufficienza in plasma per la produzione di plasmaderivati.

### **Attività programmata 2007**

Verrà verificata la possibilità che il Registro con le modifiche approvate dalla Commissione Nazionale per il Servizio Trasfusionale (CNST) per adeguarlo alle nuove tecnologie utilizzate nella raccolta delle unità di sangue, possa essere attivato. In tal caso si provvederà all'aggiornamento del software utilizzato oggi per la raccolta dei dati.

Il progetto prevede il trasferimento del Registro su web, obiettivo che permetterà l'immissione e l'invio immediato dei dati da parte delle Regioni consentendo un monitoraggio continuo del Sistema trasfusionale italiano con la possibilità di conoscere in tempo reale la situazione delle maggiori attività trasfusionali e pianificarne gli sviluppi ottimizzando le risorse.

## **Registro nazionale gemelli**

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

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

Il Registro Nazionale Gemelli (RNG) arruola coppie di gemelli volontari monozigoti e dizigoti ed è accessibile a gruppi di ricerca istituzionali che intendano valutare il peso relativo di fattori ambientali, comportamentali e genetici nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali.

### **Resoconto attività 2006**

Sono stati arruolati nel registro circa 12.000 gemelli residenti in tutta Italia. Questi gemelli hanno fornito informazioni sulla loro zigosità, su alcune loro caratteristiche socio-demografiche



e sullo stato di salute e hanno dato inoltre il consenso ad essere ricontattati per studi speciali (Fagnani C; Brescianini S; Cotichini R; D'Ippolito C; Dukic T; Giannantonio L; Medda E; Nisticò L; Patriarca V; Pulciani S; Rotondi D; Toccaceli V; Stazi MA. "The Italian Twin Register: New Cohorts and Tools, Current Projects and Future Perspectives of a Developing Resource." *Twin Research and Human Genetics*. 2006;9(6):799-805).

— *Malattie autoimmuni*

Sono stati stimati, con un approccio tipo analisi di sopravvivenza, i rischi di sviluppare la celiachia nei gemelli che avevano già il fratello affetto. Tale rischi sono stati calcolati a seconda della zigosità e dell'aplotipo HLA (Nistico L, Fagnani C, Coto I, Percopo S, Cotichini R, Limongelli MG, Paparo F, D'Alfonso S, Giordano M, Sferlazzas C, Magazzu G, Momigliano-Richiardi P, Greco L, Stazi MA. "Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins". *Gut*. 2006;55(6):803-8)

È stata stimata l'ereditabilità della sclerosi multipla utilizzando un campione di 210 coppie di gemelli in cui almeno uno era affetto dalla patologia (Ristori G, Cannoni S, Stazi MA, Vanacore N, Cotichini R, Alfo M, Pugliatti M, Sotgiu S, Solaro C, Bomprezzi R, Di Giovanni S, Figa Talamanca L, Nistico L, Fagnani C, Neale MC, Cascino I, Giorgi G, Battaglia MA, Buttinelli C, Tosi R, Salvetti M. "Multiple sclerosis in twins from continental Italy and Sardinia: A nationwide study". *Ann Neurol*. 2006;59(1):27-34).

Continua la collaborazione con la Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) per lo studio sul diabete di tipo 1 con l'obiettivo di stimare le concordanze per zigosità e genere, l'ereditabilità e i tempi di discordanza di diabete di tipo 1 tra il gemello probando e il suo co-gemello.

È stato avviato uno studio di gemelli con malattie infiammatorie croniche dell'intestino in collaborazione con l'*Italian Group for IBD* (IG-IBD) col fine di stimare l'ereditabilità di queste patologie e di loro sottotipi. Il 2006 ha visto l'identificazione di centri clinici che hanno aderito al progetto.

— *Salute mentale*

Circa 400 coppie di gemelli arruolati nella provincia di Milano e Lecco hanno partecipato a una ricerca sul disagio psico-sociale in età infantile e in adolescenza. Lo studio, svolto in collaborazione con l'Università Vita e Salute del S. Raffaele di Milano, ha permesso di valutare il ruolo della componente genetica sui fenomeni di ansia e di depressione in quella fascia di età (Ogliari A, Citterio A, Zanoni A, Fagnani C, Patriarca V, Cirrincione R, Stazi MA, Battaglia M. "Genetic and environmental influences on anxiety dimensions in Italian twins evaluated with the SCARED questionnaire". *J Anxiety Disord*. 2006;20(6):760-77)

Sono stati messi a punto, in collaborazione con il reparto di Salute Mentale del CNESPS, i questionari per la valutazione del benessere psicologico, le emozioni avvertite, il modo di vivere le esperienze affettive e le relazioni sentimentali in adolescenti e giovani adulti.

— *Invecchiamento*

È continuato l'arruolamento delle coppie di gemelli e di fratrie ultranovantenni afferenti allo studio GEHA (*Genetics of Healthy Ageing*, [www.geha.unibo.it](http://www.geha.unibo.it)) il cui obiettivo è quello di individuare il profilo genetico associato al fenotipo longevo e in particolare al fenotipo longevo in buono stato di salute. Sono state arruolate nel comune di Roma 70 coppie di fratelli nonagenari e 70 controlli di età compresa tra i 50 e 70 anni.

È stato avviato, in collaborazione con il Dipartimento di Scienze Otorino-Odonto-Oftalmologiche e Cervico Facciali dell'Università di Parma, l'arruolamento delle coppie di gemelli di età superiore ai 49 anni residenti nella provincia di Parma per stimare la

ereditabilità delle patologie oculari senili (cataratta e degenerazione maculare). Ad oggi, hanno aderito allo studio 256 gemelli. Per 228 gemelli (89%) sono state eseguite, in ciascun occhio, due fotografie della lente (in sezione ottica e in retro-illuminazione) per l'accertamento della presenza di opacità del cristallino, e una fotografia del *fundus* (polo posteriore) per l'accertamento dello stato della regione maculare. Inoltre, 243 gemelli (95%) hanno acconsentito alla donazione di un campione di sangue da conservare nella banca biologica del CNESPS, e da utilizzare in futuro per studi di associazione genica.

In collaborazione con i neurologi del Dipartimento di Scienze Neurologiche, della seconda facoltà di medicina dell'Università "La Sapienza", è stato avviato il follow up neuropsichico di circa 80 coppie di gemelli anziani residenti nel comune di Roma. Verrà quantificata la quota del declino delle capacità cognitive attribuibile a fattori genetici, ambientali e socio-comportamentali.

– *Varie*

È terminata la prima fase (arruolamento) del progetto europeo EuroClot (FP6), studio che coinvolge una popolazione di gemelli sani per stimare l'ereditabilità di alcuni fenotipi intermedi coinvolti nel processo di coagulazione e di fibrinolisi, e valutare quindi il rischio di malattia vascolare cerebrale (ictus) attribuibile alla componente genetica. Sono state anche avviate le analisi fenotipiche e genotipiche, rispettivamente a Leeds e a Helsinki.

È stata avviata un'indagine per lo studio della fitness riproduttiva e dell'insufficienza ovarica precoce (POF) che porta all'insorgenza della menopausa prima dei 40 anni. Sono stati inviati i questionari a 1200 gemelli con età superiore a 60 anni. Lo studio prevede l'arruolamento di un gruppo di controllo (soggetti non gemelli).

Nell'ambito della collaborazione con il progetto Mercurio sono state approfondite alcune tematiche sui gemelli che hanno partecipato a tale progetto e sono poi stati arruolati dal RNG. In particolare, nel 2006 sono stati prodotti risultati preliminari di uno studio sulle abitudini di sonno nei bambini di 18 mesi al fine di stimare l'ereditabilità di alcune dimensioni del sonno quali per esempio numero di ore dormite per notte e numero di risvegli settimanali.

### **Attività programmata 2007**

Nel corso del 2007 verranno avviate un insieme di ricerche, condotte su 3000 coppie di gemelli giovani adulti, il cui obiettivo è quello di stimare il contributo relativo dei fattori ereditari, dei fattori culturali e dell'esperienza personale nella costituzione di aspetti della personalità importanti per la regolazione della vita emotiva. Nella stessa indagine verrà stimata la componente ereditaria e quella ambientale del "pensiero positivo", inteso come riflesso di adeguati livelli di autostima, ottimismo e soddisfazione personale. Si tratta di una ricerca originale, condotta in collaborazione con la II Facoltà di Psicologia dell'Università "La Sapienza" di Roma.

Sarà avviato uno studio sulla concordanza nei gemelli di Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) in collaborazione con il Gruppo di Ricerca Italiano sulla SLA, coordinato dall'Università del Piemonte Orientale.

Nel corso del 2007, i centri di gastroenterologia dell'IG-IBD, arruoleranno coppie di gemelli di cui almeno uno affetto da malattie infiammatorie croniche dell'intestino. La raccolta di dati consiste nella compilazione di un questionario i cui dati verranno poi letti dal sistema a lettura ottica e nel prelievo di sangue per ora conservato presso ogni singolo centro.

Nell'ambito di una collaborazione con il Registro Nazionale dell'Ipotiroidismo Congenito dell'ISS, sarà avviato il follow up dei nuovi casi di IC nati da parto gemellare e per valutare la transitorietà della condizione o la diagnosi, successiva alla nascita, di forme di ipotiroidismo nel cogemello.

Verrà avviata un'indagine in collaborazione con la Clinica Odontoiatrica dell'Università di Ferrara per lo studio della concordanza ed ereditabilità di patologie del cavo orale in coppie di gemelli giovani adulti.

Nell'ambito della collaborazione con il Dipartimento di Scienze Neurologiche dell'Ospedale Sant'Andrea di Roma saranno analizzati i dati relativi a un'indagine telefonica che ha coinvolto circa 500 coppie di gemelli. Utilizzando i risultati del Minimental telefonico, somministrato a tutte le coppie ad intervalli di tempo prestabiliti, sarà possibile determinare il grado delle capacità cognitive e seguire la progressione di una condizione di demenza. Verrà inoltre stimata l'ereditabilità delle capacità cognitive misurate in diversi ambiti.

Verrà completato l'arruolamento delle coppie di gemelli per lo studio della fitness riproduttiva e della insufficienza ovarica precoce. Nel corso dell'anno, utilizzando i dati raccolti, verrà verificata l'ipotesi di una minore attitudine alla convivenza e una ridotta tendenza riproduttiva nella popolazione gemellare. Parallelamente verrà stimata la prevalenza di menopausa precoce (POF) nelle donne gemelle. Per entrambi gli studi verrà utilizzato come gruppo di confronto quello costituito dagli amici dei gemelli intervistati e dai fratelli degli stessi gemelli.

Nell'ambito della collaborazione con il progetto Mercurio saranno approfondite alcune tematiche sui gemelli che hanno partecipato a tale progetto e sono poi state arruolati dal RNG. Sarà effettuato uno studio della stima di ricorrenza di parti gemellari nelle famiglie dei gemelli in confronto alle famiglie dei singoli. Per quanto riguarda lo studio sulle abitudini al sonno nei bambini di 18 mesi, saranno finalizzati i risultati preliminari ottenuti nel corso del 2006.

Circa 1500 coppie di gemelli MZ e DZ, in parte già arruolati nel RNG, residenti in aree geografiche (del Nord, del Centro e del Sud) parteciperanno ad una indagine sugli effetti a lungo termine dell'inquinamento atmosferico per la valutazione dell'impatto sanitario associato alla esposizione ad inquinamento atmosferico in aree urbane. Si intende effettuare confronti tra le stime ottenute per i due sessi e per diversi gruppi di età e aree geografiche. Nella provincia di Milano, avendo a disposizione dati di natura longitudinale con misurazioni degli stessi fenotipi in due istanti di tempo, si potranno investigare eventuali variazioni temporali nel peso relativo dei fattori ambientali e genetici che influenzano le patologie in studio.

Verrà avviata una raccolta di campioni di saliva a mezzo postale per ingrandire la banca biologica dei gemelli. Contemporaneamente verrà svolta una indagine su: "comprensione degli obiettivi degli studi e sulla volontà di donare campioni (sangue e/o saliva) per la ricerca", tra gli iscritti al Registro; si tratta della seconda fase di un primo studio condotto per testare un breve questionario autosomministrato, su un campione di convenienza di circa 90 coppie di gemelli dizigoti, che hanno partecipato al progetto Euroclot e hanno donato (100%) un campione di sangue per ricerche future. L'obiettivo principale è quello di evidenziare quali possono essere i fattori che influenzano la volontà e l'attitudine dei soggetti nei confronti della partecipazione/donazione per la ricerca scientifica. Inoltre, si intende valutare la comprensione delle finalità e degli obiettivi degli studi, al fine di migliorare le capacità esplicative del gruppo di ricerca e la sensibilità nei confronti delle esigenze dei partecipanti/donatori.

## **Registro nazionale malattie rare**

Il Decreto Ministeriale 279/2001 "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie" (GU n. 160 del 12/07/2001 Supplemento Ordinario n. 180/L) all'art. 3 istituisce presso l'ISS il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR).

Gli obiettivi del RNMR sono rappresentati dalla produzione di stime epidemiologiche (prevalenza/incidenza) sulle malattie rare per la programmazione, realizzazione e valutazione di interventi di sanità pubblica.

Inoltre, le attività del RNMR sono volte a supportare la ricerca sui meccanismi patogenetici, eziologici e in ambito clinico. Infatti, la singola casistica o aggregazioni parziali di eventi a bassa frequenza assumono di norma rilievo scientifico inferiore a una aggregazione nazionale su grande popolazione (quale quella italiana) e con metodologie standardizzate.

Le attività del Registro sono state incentrate sulla raccolta dei dati di incidenza di malattie rare, attività iniziata nel 2001 e si è avvalsa della collaborazione di Centri o Presidi regionali identificati mediante le specifiche deliberazioni regionali. In attesa che tutte le Regioni identificassero mediante delibera regionale i centri per la diagnosi delle malattie rare, il Registro ha raccolto dati epidemiologici provenienti da Centri non ancora autorizzati. Attualmente le Regioni che hanno individuati i Presidi con Delibere Regionali sono 18 con esclusione della Regione Abruzzo e delle Province autonome di Trento e Bolzano.

Il Registro Nazionale delle Malattie Rare contiene 2939 schede di arruolamento per circa 653 diverse entità nosologiche comunicate dai centri che collaborano con il registro. Al fine di implementare la copertura, la completezza e la esaustività del RNMR, per disporre di uno strumento sia di sanità pubblica che di ricerca scientifica, l'ISS ha svolto azione propulsiva all'invio da parte dei referenti regionali per le malattie rare di dati epidemiologici al registro stesso.

Il RNMR si avvale attualmente di un nuovo software, a cui si accede a mezzo di user id e password che permette un trattamento dei dati facilitato da parte dei compilatori e dei gestori a livello regionale, con la possibilità da parte di questi di elaborare i dati e produrre rapporti.

Al software del RNMR si accede attraverso una sezione dedicata del sito web <http://www.iss.it/cnmr>.

Il data set minimo è stato modificato sulla base delle esperienze fino ad oggi accumulate e di un confronto con i responsabili regionali e i responsabili dei registri delle malattie rare regionali attivi nel nostro Paese.

La raccolta dei dati è stata realizzata nel rispetto della normativa vigente sulla privacy.

Inoltre i dati del RNMR sono stati utilizzati per le attività svolte nell'ambito del Tavolo Interregionale per le Malattie Rare in Conferenza Stato-Regioni per l'aggiornamento dell'allegato 1 del DM 279/2001.

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 2006**

Nel 2006 sono state svolte diverse azioni allo scopo di sviluppare i flussi epidemiologici del Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR). In particolare, sono stati realizzati i seguenti incontri:

- primo incontro di lavoro “Registri Malattie rare: esperienze a confronto”, tenutosi il 15 febbraio 2006 all'ISS (Aula Marotta), che ha permesso di mettere a punto le strategie per sviluppare i flussi di dati del Registro Nazionale Malattie Rare;
- riunione del sottogruppo di lavoro “Data set minimo”, svoltasi il 9 marzo 2006 presso l'ISS, per la definizione di aspetti tecnici.

Questi incontri hanno visto la partecipazione, oltre che del personale del Centro Nazionale Malattie Rare dell'ISS, di molti ricercatori che svolgono la loro attività nell'ambito di altri Registri regionali delle malattie rare e dei registri regionali delle malformazioni congenite.

Le indicazioni scaturite da questa attività congiunta ISS-Regioni hanno fornito indicazioni utili per:

- sviluppare le attività di registrazione con un aumento del personale dedicato (due medici, uno statistico, un unità di personale tecnico), di mezzi strutturali e organizzativi;
- realizzare un nuovo software che permette la raccolta dei dati epidemiologici sulle malattie rare da parte dei centri di coordinamento Regionali.

È stata svolta e ultimata la fase di sperimentazione del software che alimenta il RNMR, che attualmente è disponibile per i centri regionali che decideranno di raccogliere dati epidemiologici sulle malattie rare attraverso questo sistema.

Per integrare nel RNMR anche le malformazioni congenite, che rappresentano una parte rilevante delle malattie rare è stata sviluppata la collaborazione con i registri delle malformazioni congenite attivi a livello regionale.

Questa collaborazione ha prodotto la pubblicazione del Rapporto ISTISAN 06/34 “Registro Nazionale Malattie Rare: malformazioni congenite e acido folico” (a cura di Anna Pierini, Fabrizio Bianchi, Paolo Salerno e Domenica Taruscio), nell'ambito del quale sono state prodotte misure epidemiologiche dei difetti congeniti sensibili all'acido folico utili per la programmazione sanitaria nazionale e il confronto internazionale.

Inoltre, sono state promosse altre iniziative volte a ottenere l'integrazione di flussi epidemiologici provenienti da fonti diverse dai presidi e centri di riferimento regionali della rete nazionale malattie rare (Schede di dimissione ospedaliera, Certificati di assistenza al parto, dati di mortalità, ecc.).

La collaborazione con le Associazioni di Pazienti e loro familiari ha permesso di realizzare e sviluppare nuovi progetti (es. Medicina Narrativa) e la seguente pubblicazione: Kodra Y, Morosini PR, Petrigliano R *et al.* “Access and quality of health and social care on rare diseases: patients' and caregivers' experiences”. *Ann Ig.* 2007;19(2).

### **Attività programmata 2007**

Le attività del RNMR previste per il 2007 prevedono la piena operatività del software realizzato per sviluppare la raccolta e l'elaborazione di dati epidemiologici provenienti dai centri di coordinamento regionali presenti in tutte le Regioni e le Province autonome di Trento e Trieste.

Questa attività permetterà di aumentare la copertura della raccolta epidemiologica sul territorio nazionale e quindi renderà possibile la produzione di stime epidemiologiche affidabili per la programmazione sanitaria.

Inoltre, l'attività di raccolta dati del RNMR nel 2007 permetterà la realizzazione di studi combinati tra epidemiologia e biomedicina per indagini sui meccanismi patogenetici e valutazione di determinanti eziologici.

Saranno altresì mantenute e sviluppate le attività collaborative con i registri regionali dei difetti congeniti per la produzione di stime epidemiologiche sui difetti congeniti sensibili all'acido folico per la valutazione degli interventi di sanità pubblica intrapresi nel 2006 e da sviluppare nel 2007.

## SARS

Il progetto di ricerca “Lotta alla SARS”, finanziato dal Ministero della Salute attraverso fondi assegnati dalla Commissione per la Ricerca Sanitaria per l’anno 2003-2004, è stato proposto dall’ISS in riconoscimento non solo della necessità di prepararsi a un’eventuale riemergenza di questa grave sindrome ma anche e soprattutto per la consapevolezza dell’importanza di studiare in maniera approfondita un gruppo di virus, i Coronavirus, francamente trascurato nel nostro Paese (e anche altrove) nonché per avviare studi più generali sulle infezioni virali respiratorie, in particolare per una loro rapida ed efficiente diagnosi, premessa quanto mai fondamentale per contrastare dette malattie. Sulla base di questi ragionamenti, sono state scelte ricerche proposte da Unità Operative che collettivamente e in maniera il più possibile integrata potessero affrontare la tematica in oggetto. Le proposte di ricerca includevano sia aspetti prettamente virologici e di patogenesi virale che finalità epidemiologiche, diagnostiche e terapeutiche, con condivisione di obiettivi di ricerca nei settori umani e veterinari, cosa di ovvia importanza per una malattia come la SARS, e più in generale per molte virosi respiratorie.

### Resoconto attività 2006

Le ricerche sono iniziate attivamente solo agli inizi del 2004 e sono proseguite nel 2005 e 2006, soprattutto per la parte diagnostica e immunologica. Parecchie UO hanno già ottenuto significativi risultati, dimostrati anche da rilevanti pubblicazioni. Oltre a ciò, si vuole sottolineare qui il grande spirito di collaborazione e le sinergie già in essere nell’intero progetto, con grande scambio di tecnologie e approcci, collaborazioni e sinergie da cui ci si aspetta un forte progresso nelle ricerche entro quest’anno con il raggiungimento di molti degli obiettivi che le ricerche proposte si erano dati.

Nello specifico, fra i risultati già ottenuti che si ritiene debbano essere qui messe in luce, e all’ottenimento dei quali hanno contribuito tutte le Unità Operative, si segnala:

- La dimostrazione della capacità inibitoria dell’interferon di tipo I sulla replicazione del virus della SARS.
- La messa a punto e la validazione di metodi diagnostici avanzati, inclusi *microarrays* proteomici, per la SARS, altri Coronavirus umani e animali, nonché di altre virosi respiratorie rilevanti in clinica.
- La conoscenza approfondita della variabilità del genoma dei Coronavirus accoppiata all’ottenimento di antigeni ricombinanti del virus utili sia per studi diagnostici e di immuno-patogenesi.
- L’ottenimento di antigeni ricombinanti e anticorpi monoclonali da librerie di espressione fagica e il loro uso diagnostico.
- La capacità inibitoria di sostanze antinfiammatorie verso coronavirus umani e animali, con particolare riguardo a sostanze derivate dai prostanoici ciclopentenonici.

Tutti questi risultati sono stati pubblicati o sono in corso di pubblicazione.

### Attività programmata 2007

Nel 2007 il progetto va a scadenza. Sarà eseguita una importante attività ricognitiva di tutte le ricerche eseguite e di tutte le pubblicazioni e altri prodotti generati dal progetto stesso. Un convegno finale discuterà criticamente tutti i dati e le prospettive di applicazioni in campo sanitario.

## Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA)

Lo scopo principale del SEIEVA è di promuovere a livello locale e nazionale l'indagine e il controllo sull'Epatite Virale Acuta (EVA). Attraverso l'integrazione di questionari epidemiologici con i risultati di laboratorio, i dati provenienti dalla sorveglianza possono essere utilizzati per la stima del contributo relativo dei diversi fattori di rischio. Ciò permette anche la definizione di misure preventive alle quali dare priorità e il monitoraggio degli effetti dei diversi programmi di prevenzione. Attraverso l'aggregazione dei dati è possibile una migliore conoscenza dell'epidemiologia dell'epatite a livello nazionale.

### — *Obiettivi specifici*

- Notifica dei casi differenziata per tipo specifico di epatite virale acuta.
- Epidemiologia descrittiva dell'epatite virale acuta tipo specifico, con particolare riferimento all'incidenza per data di insorgenza, luogo, età e sesso.
- Precoce individuazione di focolai epidemici.
- Valutare la proporzione dei casi di ciascun tipo di epatite acuta esposti a fattori di rischio noti.
- Per ciascun tipo di epatite virale, studiare nel tempo le variazioni dei rischi relativo e attribuibile associati a particolari esposizioni.
- Definire appropriate strategie di controllo basate sull'importanza relativa, a livello locale, dei diversi fattori di rischio.

### — *Metodo generale*

- Intervista dei casi usando un questionario standardizzato di raccolta dei dati (Scheda SEIEVA) contenente informazioni demografiche e sui fattori di rischio; l'intervista ha luogo prima che sia noto il tipo di epatite.
- Registrazione dei marker sierologici disponibili.
- Invio al centro trasfusionale della Scheda Trasfusioni quando il caso riferisce di essere stato trasfuso nei sei mesi precedenti la malattia.
- Ove necessario, soprattutto in caso di epidemie, verranno condotti studi analitici per valutare il ruolo dei diversi fattori di rischio, utilizzando l'approccio caso-controllo e, quando possibile, l'approccio di coorte.

### — *Metodo dettagliato*

Tutto il sistema di sorveglianza si basa sulla collaborazione tra l'Istituto e le ASL che decidono volontariamente di aderire al SEIEVA. Attualmente, le ASL che partecipano coprono approssimativamente il 57% della popolazione italiana. Quando un caso di EVA viene notificato, il responsabile della sorveglianza della ASL contatta l'ospedale o il medico curante (nel caso di pazienti non ospedalizzati) per ottenere informazioni circa la conferma diagnostica e gli esiti della ricerca dell'antigene di superficie del virus B (HBsAg), delle IgM anti-HBc, delle IgM anti-HAV, dell'anti-HCV e dell'anti-Delta. Successivamente alla notifica di una epatite virale, ciascun caso è intervistato da un assistente sanitario o da un medico. Per raccogliere i risultati dell'intervista viene usato un questionario standardizzato: oltre alle informazioni demografiche, il questionario comprende domande sui fattori di rischio parenterali, nei sei mesi precedenti l'insorgenza della malattia, e sui fattori di rischio oro-fecali nelle sei settimane precedenti. Una volta completata l'intervista, vengono registrati sul questionario i risultati dei test di

laboratorio. Se l'intervistato riferisce di essere stato trasfuso, verranno richieste informazioni al Centro Trasfusionale mediante una apposita scheda. Tutti i questionari compilati sono alla fine inviati al Centro di coordinamento per essere immessi nell'apposito database per l'elaborazione. Quando si verificano focolai epidemici viene intrapresa un'indagine *ad hoc* per identificare le possibili fonti di rischio e, usando uno studio appositamente disegnato, per testare le ipotesi sul modo di trasmissione dell'infezione. Per la distribuzione dei fattori di rischio si è utilizzata una definizione di caso che tiene conto delle IgM anti-HBc e della positività per anti-HCV. Per il calcolo dei tassi di incidenza, il denominatore utilizzato è costituito dalla somma delle popolazioni delle singole ASL che aderiscono al SEIEVA; la popolazione divisa per fasce di età viene segnalata da ogni ASL al Centro nazionale presso il Reparto di Epidemiologia Clinica e linee guida al momento dell'adesione.

### **Resoconto attività 2006**

Nel corso del 2006 è proseguita l'attività di routine della Sorveglianza delle Epatiti Acute Virali (SEIEVA), che era iniziata nel 1985 ad opera del Reparto di Epidemiologia Clinica dell'ISS; questa attività routinaria prevede la raccolta di tutti i casi di epatite virale acuta notificati dalle Aziende Sanitarie Locali partecipanti, in maniera volontaria alla sorveglianza.

Alla fine del 2006 il numero delle ASL che inviano dati al SEIEVA è di 148, più del 60% della popolazione italiana.

Attraverso il sito internet dell'ISS sono stati diffusi i dati di incidenza dei diversi tipi di epatite e i dati di prevalenza dei fattori di rischio relativi all'anno 2005.

#### *– Epatite B in vaccinati*

Attraverso l'archivio del SEIEVA si stanno raccogliendo sieri di soggetti con epatite acuta di tipo B che riportavano, sulla scheda epidemiologica, di essere stati vaccinati contro questo tipo di epatite. Su questi soggetti è in corso la ricerca di mutanti del virus nelle regioni "S", "pre-S", "core" e "pre-core" (*immune escape mutants*).

#### *– Epatite Delta*

Utilizzando i dati provenienti dall'archivio, è stata eseguita una elaborazione per descrivere l'andamento dell'epidemiologia dell'epatite Delta in Italia negli ultimi dieci anni.

#### *– Epatite B e C negli operatori sanitari*

Attraverso l'archivio SEIEVA sono stati analizzati i dati di incidenza delle epatiti B e C negli operatori sanitari, per verificare l'esistenza di un eccesso di rischio in questo gruppo di popolazione.

#### *– Epatite acuta B*

Sono stati raccolti sieri sequenziali di 108 pazienti con epatite acuta B per la caratterizzazione molecolare del virus.

### **Attività programmata 2007**

Nel corso del 2007 proseguirà la raccolta di casi di epatite virale acuta.

A partire dal mese di maggio verranno sistemati assemblati ed elaborati i dati relativi al 2006 provenienti dalle diverse ASL, e i risultati in termini di incidenza e prevalenza dei diversi fattori di rischio verranno pubblicati sul sito internet del SEIEVA.



- *Epatite B in vaccinati*  
Proseguirà la raccolta e analisi di sieri provenienti da casi con epatite acuta di tipo B che riportavano la vaccinazione contro questo tipo di epatite.  
Nel corso del 2006 è prevista l'inizio di una "sperimentazione" e messa a punto che porterà a una sostanziale modifica nel sistema di raccolta dati. Durante l'anno verrà infatti costruita una procedura di inserimento delle schede epidemiologiche del SEIEVA attraverso un apposito sito web. Questo sistema permetterà di ricevere i dati in tempo reale e, attraverso i grafici e le tabelle previste dal sito, permetterà di evidenziare tempestivamente eventuali focolai epidemici.
- *Epatite B acuta*  
Verranno analizzati i dati epidemiologici e sierologici di 108 casi di epatite acuta B.
- *Copertura vaccinale del personale sanitario*  
Verrà condotto uno studio sulla copertura vaccinale antiepatite B di un campione di operatori sanitari di sette ospedali italiani.
- *Incidenza dell'infezione da HCV*  
Verrà studiato l'incidenza di HCV nei tossicodipendenti con uso problematico di stupefacenti afferenti a 23 Sert distribuiti in varie regioni italiane.

## Sistema per l'assicurazione della qualità

L'ISS, nell'adempimento di gran parte dei compiti istituzionali che gli vengono attribuiti, deve seguire un insieme di regole e procedure che assicuri il corretto funzionamento dei Dipartimenti e dei Servizi fornendo un'evidenza esterna obiettiva della qualità del lavoro svolto.

In altri termini, l'Istituto deve applicare il Sistema per l'Assicurazione della Qualità (SAQ). Tale Sistema – definito e controllato in maniera dinamica – è l'insieme di azioni pianificate e sistematiche necessarie per garantire che le attività da esso controllate soddisfino determinati requisiti di qualità.

È vantaggioso che l'applicazione del SAQ sia effettuata in accordo con la normativa tecnica vigente (norme delle famiglie UNI EN ISO 9000 e UNI EN 45000 e versioni successive). L'applicazione del sistema è indispensabile, tra l'altro, per lo svolgimento dell'attività istituzionale di cui al DL.vo 30 giugno 1993, n. 267. Tale attività, infatti, attribuisce all'ISS ulteriori compiti attinenti alla sanità pubblica, quali quello di accreditamento dei laboratori di prova e quello di certificazione di produttori e di prodotti.

Da quanto sopra esposto, appare chiaro che, nella sua globalità, il processo di sviluppo di un SAQ richiede un grande impegno per essere messo in opera e un'attenta conduzione per poter mantenere gli standard richiesti. Esso considera numerosi aspetti particolari e prevede, come logica sequenza temporale, in prima istanza un coinvolgimento delle strutture dell'Istituto più direttamente deputate alla erogazione di prestazioni.

In tal senso, il programma prevede, come obiettivo generale, l'adeguamento delle strutture, delle apparecchiature, delle risorse umane, delle procedure operative di controllo e del *modus operandi* del personale, così come previsto dal Sistema che assicura le corrette procedure da adottare nei controlli ufficiali.

Questo processo, tuttavia, richiede ancora un impegno notevole di uomini e mezzi perché possa raggiungere un accettabile livello, anche se lo sforzo può essere articolato in passi successivi.

In particolare sono stati già svolti i seguenti punti:

- è stato attivato un Gruppo di Lavoro che ha avviato il processo di preparazione dei Manuali di Qualità dei Laboratori e delle necessarie Procedure Operative Standard;
- sono stati svolti gli audit annuali dei laboratori coinvolti nel programma di mutuo riconoscimento europeo per il farmaco umano;
- è stato nominato il Responsabile dell'assicurazione di qualità;
- è stata emanata la politica della Qualità dal Presidente dell'Istituto;
- sono pronti in bozza il manuale della qualità, alcune procedure standard e altri documenti della Qualità per la gestione e il controllo del Sistema.

### **Resoconto attività 2006**

Come già illustrato nei resoconti degli anni scorsi negli anni precedenti si è definito in modo parziale un SAQ, in quanto sono state realizzate le strutture della qualità in alcune strutture per le quali ciò era particolarmente urgente e necessario.

Le attività che sono state svolte da parte dei membri del gruppo dell'Assicurazione di Qualità dell'Istituto sono state:

- consulenza ai gruppi che ne hanno fatto richiesta;
- organizzazione e realizzazione di un corso sull'assicurazione della qualità a personale interno dell'Istituto (lo stesso corso è stato ripetuto su richiesta due volte);
- pubblicazione di una linea guida dal titolo "Linee guida per l'attuazione di un sistema di assicurazione della qualità in un laboratorio di prova".

### **Attività programmata 2007**

Per l'anno 2007 è previsto il proseguimento e un possibile ampliamento delle attività svolte nel 2006.

Resta comunque la necessità di prestare attenzione al fatto che la definizione di un sistema di assicurazione della qualità e la necessità di operare in qualità è richiesta sempre più frequente e pressante.

## **Solidarietà contro l'AIDS nei Paesi in via di sviluppo**

Il programma ESTHER, attraverso programmi di *partnership* tra strutture italiane impegnate nella lotta all'AIDS e ospedali africani, vuole favorire il trasferimento di conoscenze, professionalità, *know out* specifici nel campo dell'AIDS. Inoltre i finanziamenti collegati sono finalizzati all'acquisizione di beni e servizi relativi alla cura dell'AIDS. Sono programmati corsi di formazione per personale sanitario, interventi per migliorare l'accesso alla terapia, del VCT, e della diagnostica.

### **Resoconto attività 2006**

Il Ministero della Salute ha stanziato, per il biennio 2004-2006, un milione di euro per il proseguimento e potenziamento del programma di solidarietà contro l'AIDS nei Paesi in via di sviluppo. Parte cospicua del contributo è stata utilizzata per finanziare, nell'anno 2005-2006, 32 centri clinici italiani. Le unità operative, dieci in più rispetto al programma del biennio 2002-2004, sono attivi in 16 Paesi in via di sviluppo.

Le attività poste in essere dai centri clinici italiani sono state finalizzate alla predisposizione di programmi formativi con lo scopo di trasferire le conoscenze e le tecnologie in campo scientifico e di fornire un supporto sanitario al personale locale.

L'ISS, in qualità di coordinatore del progetto, ha monitorato, attraverso una serie di missioni e la valutazione delle relazioni annuali presentate dai centri, la realizzazione delle attività programmate dalle unità sanitarie già stanziate in loco.

### **Attività programmata 2007**

Per il 2007 il Ministero della Salute ha stanziato 400.000 € per permettere il rifinanziamento ai centri clinici partecipanti al programma al fine di consentire la prosecuzione delle attività in corso presso le strutture sanitarie in Africa.

Il progetto Esther prevede il mantenimento dei programmi di scambio e di gemellaggio esistenti nella rete Esther Italia, il potenziamento della ricerca clinica operativa e il miglioramento della monitorizzazione dei risultati.

Lo scopo della convezione, quindi, è di implementare le iniziative già previste dai precedenti accordi di collaborazione tra ISS e Ministero della Salute e di prevedere il coinvolgimento del Ministero degli Esteri nello svolgimento delle attività in Africa.

Inoltre, sono previsti incontri con altri Paesi europei al fine di rafforzare alleanze europee che consentano di offrire una professionalità più elevata in campo medico, e garantire così l'implementazione di centri di qualità in Africa.

## **Sperimentazione cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS**

L'inesorabile diffusione dell'infezione da HIV, che conta 45 milioni di infettati nel mondo, e il numero sempre maggiore di decessi per AIDS soprattutto nei Paesi in via di sviluppo evidenziano l'urgenza della messa a punto di un vaccino sicuro ed efficace. Gli approcci vaccinali studiati negli ultimi 20 anni al fine di bloccare l'infezione da HIV-1, hanno, o hanno avuto, come principale bersaglio le proteine strutturali di HIV-1 e, quasi esclusivamente, quelle del rivestimento esterno (*envelope*, ENV), con l'obiettivo di indurre un'immunità sterilizzante in grado di proteggere dall'entrata del virus la cellula bersaglio. Tuttavia, l'estrema variabilità del virus proprio in questi antigeni di superficie nelle differenti aree geografiche, ma anche da individuo ad individuo e nello stesso individuo nel tempo, è alla base degli insuccessi finora conseguiti. Più recentemente, si è fatta strada l'ipotesi secondo la quale se, allo stato attuale delle conoscenze, è impossibile prevenire l'infezione della cellula da parte dell'HIV-1, potrebbe comunque essere possibile controllare la replicazione del virus dopo la sua entrata nelle cellule e, pertanto, bloccare l'evoluzione dell'infezione e, conseguentemente, lo sviluppo di malattia.

Il Centro Nazionale AIDS ha basato i propri studi su quest'ultimo razionale, indirizzando la ricerca su una componente virale che fosse prodotta subito dopo l'entrata del virus nella cellula, che avesse un ruolo fondamentale nella replicazione del virus, che fosse immunogenica e che fosse conservata tra i vari sottotipi di HIV-1. Questi requisiti corrispondevano a quelli posseduti dalla proteina regolatoria Tat di HIV-1. In studi preclinici nelle scimmie, è stato dimostrato che la proteina Tat, nella sua forma biologicamente attiva, è innocua e induce una risposta immune specifica in grado di controllare la replicazione del virus e di bloccare lo sviluppo della malattia.

Sulla base di questi risultati l'ISS ha sponsorizzato la sperimentazione clinica di Fase I, sia per l'approccio preventivo (nell'individuo sano) che per quello terapeutico (nell'individuo sieropositivo) del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina ricombinante Tat.

I trial clinici di Fase I multicentrici, controllati con placebo e randomizzati in doppio cieco, sono stati condotti in quattro centri clinici italiani (Ospedale San Raffaele di Milano, Ospedale San Gallicano di Roma, Policlinico Umberto I di Roma e Ospedale Spallanzani di Roma), allo scopo di valutare l'innocuità (obiettivo primario) e l'immunogenicità (obiettivo secondario) del vaccino basato sulla proteina Tat, in 20 volontari HIV-1 negativi non appartenenti a categorie ad alto rischio (protocollo preventivo), e in 27 volontari HIV-1 positivi, appartenenti alla categoria clinica A (secondo la classificazione CDC di Atlanta) con un valore di linfociti T CD4+ >400/mL e un livello di viremia plasmatica <50.000 copie/mL (protocollo terapeutico). Il vaccino (ai dosaggi di 7.5, 15 e 30 mg) o il placebo è stato somministrato per via sottocutanea in associazione con l'adiuvante Alum, o per via intradermica senza adiuvante, nelle settimane 0, 4, 8, 12 e 16.

I risultati ottenuti indicano che il vaccino è sicuro e immunogenico avendo indotto sia anticorpi che risposte cellulari specifiche, confermando il pieno raggiungimento degli obiettivi (primario e secondario) prefissati. È pertanto necessario proseguire rapidamente nella realizzazione di trial clinici di Fase IIA e IIB del vaccino Tat, che verranno condotte su migliaia di volontari sieronegativi ad alto rischio di infezione e volontari infettati in differenti stadi di progressione della malattia, sottoposti a differenti regimi terapeutici. Nell'ambito di tali sperimentazioni saranno realizzate ulteriori valutazioni di innocuità e di immunogenicità dei candidati vaccinali. In particolare, la risposta immune specifica indotta dalla vaccinazione sarà valutata come segue:

- *Immunità umorale*: determinazione e titolazione di IgG, IgA and IgM specifiche; mappatura degli epitopi B-cellulari; valutazione della attività neutralizzante degli anticorpi identificati; *cloning* e caratterizzazione di cellule B specifiche; *microarray*.
- *Immunità cellulo-mediata*: risposta linfoproliferativa; determinazione della risposta CTL; mappatura degli epitopi T- cellulari; *cloning* e caratterizzazione di cellule T specifiche; *microarray*.
- *Immunità naturale*; analisi della produzione di chemochine e alpha-defensine; determinazione dell'attività NK.

Il programma di sviluppo clinico prevede inoltre la sperimentazione (Fase I) di vaccini innovativi basati sulla combinazione di Tat ed Env, con particolare riferimento a una modificazione di quest'ultima che ne comporta l'esposizione di epitopi conservati (deltaV2 Env). Tali combinazioni vaccinali sono state sviluppate nell'ambito dei progetti AVIP, VIAV e ISS/Chiron. In parallelo, si intende ottimizzare le formulazioni vaccinali tramite l'utilizzo di micro/nanoparticelle per la veicolazione dell'immunogeno, al fine di ottenere una maggiore stabilità del vaccino, ampliandone quindi le potenzialità applicative. Saranno condotte, pertanto, sperimentazioni cliniche con il vaccino Tat legato a questi nuovi sistemi di delivery, che sono stati sviluppati nell'ambito del programma ICAV.

### **Resoconto attività 2006**

Le strategie utilizzate finora al fine di allestire un vaccino efficace contro l'HIV si sono basate sull'utilizzo di proteine del rivestimento esterno del virus (*envelope*), allo scopo di indurre anticorpi neutralizzanti capaci di bloccare l'entrata del virus nelle cellule. Questi approcci sono falliti a causa dell'elevata variabilità virale, soprattutto delle proteine dell'*envelope*. Il CNAIDS ha perseguito nuovi approcci vaccinali, mirati alla induzione di un'immunità capace di controllare la replicazione virale e impedire l'insorgenza e progressione della malattia, e i cui bersagli sono rappresentati da proteine del virus con un ruolo chiave nella regolazione della replicazione virale. Tali requisiti corrispondono a quelli posseduti dalla proteina Tat. Sulla base di questo rationale e dei risultati ottenuti dagli studi preclinici, l'ISS ha sponsorizzato e condotto la sperimentazione clinica di Fase I, sia per l'approccio preventivo

(nell'individuo sano) che per quello terapeutico (nell'individuo sieropositivo) del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina ricombinante Tat biologicamente attiva.

I trial clinici di Fase I multicentrici, controllati con placebo e randomizzati in doppio cieco, sono stati condotti in quattro centri clinici italiani (Ospedale San Raffaele, Milano; Ospedale San Gallicano, Roma; Policlinico Umberto I, Roma; Ospedale Spallanzani, Roma), allo scopo di valutare l'innocuità (obiettivo primario) e l'immunogenicità (obiettivo secondario) del vaccino basato sulla proteina Tat, in volontari HIV-1 negativi non appartenenti a categorie ad alto rischio (protocollo preventivo), e in volontari HIV-1 positivi, appartenenti alla categoria clinica A (secondo la classificazione CDC di Atlanta) con un valore di linfociti T CD4+ >400/mL e un livello di viremia plasmatica <50.000 copie/mL (protocollo terapeutico). Il vaccino Tat (ai dosaggi di 7.5, 15 o 30 mg) o il placebo è stato somministrato per via sottocutanea in associazione con l'adiuvante Alum, o per via intradermica senza adiuvante, nelle settimane 0, 4, 8, 12 e 16.

Tutti i volontari arruolati (20 per il protocollo preventivo e 27 per il protocollo terapeutico) hanno ricevuto le cinque immunizzazioni previste dai protocolli clinici e hanno completato la fase di trattamento (24 settimane) e di follow up (48 settimane).

I risultati ottenuti indicano che il vaccino è sicuro e immunogenico, avendo indotto la produzione di anticorpi specifici in tutti i volontari immunizzati (100%) e risposte cellulari specifiche nel 93% degli individui sieronegativi e nell'83% degli individui sieropositivi, confermando il pieno raggiungimento degli obiettivi (primario e secondario) prefissati e sostenendo il rapido passaggio alle fasi successive di sperimentazione clinica.

Allo scopo di valutare il perdurare della risposta immunitaria umorale e cellulare specifica nei volontari che hanno partecipato al trial clinico di fase I del vaccino basato sulla proteina Tat biologicamente attiva è stato avviato uno studio osservazionale (sia per il protocollo preventivo che per quello terapeutico) durante il quale i volontari verranno controllati ogni sei mesi per ulteriori tre anni. I risultati di tale studio saranno essenziali per il disegno di futuri trial clinici di Fase II, particolarmente in riferimento alla definizione delle condizioni ottimali per immunizzazioni di richiamo. Tale studio verrà condotto secondo le Norme di Buona Pratica Clinica (DM del 15/07/1997) in tre centri clinici italiani (Ospedale San Raffaele di Milano, Ospedale San Gallicano di Roma e Ospedale Spallanzani di Roma).

### **Attività programmata 2007**

Il CNAIDS ha sviluppato un vaccino innovativo contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat biologicamente attiva. I risultati ottenuti dalla sperimentazione clinica di Fase I preventiva e terapeutica indicano che il vaccino è sicuro e immunogenico e permettono il passaggio alle fasi successive di sperimentazione clinica (fase IIA e IIB). Il programma di sviluppo clinico prevede inoltre la sperimentazione di vaccini innovativi basati sulla combinazione della proteina Tat con proteine virali strutturali, con particolare riferimento a una modificazione della proteina dell'*envelope* virale che ne comporta l'esposizione di epitopi conservati (DV2 Env), sviluppata nell'ambito dei progetti AVIP, VIAV e ISS/Chiron. Si intende inoltre ottimizzare le formulazioni vaccinali tramite l'utilizzo di micro/nanoparticelle, sviluppate nell'ambito del programma ICAV, per la veicolazione dell'immunogeno, al fine di ottenere una maggiore stabilità del vaccino. Le sperimentazioni cliniche saranno sviluppate come segue e finanziate dal Ministero della Salute per le sperimentazioni in Italia, e dal Ministero degli Affari Esteri per la sperimentazione in Sud Africa.

- *Studio osservazionale relativo ai trial clinici di Fase I del vaccino Tat*  
Monitoraggio della persistenza della risposta immune nei volontari che hanno partecipato al trial di fase I (preventivi e terapeutici) con la proteina ricombinante Tat.

- *Trial clinici (preventivo e terapeutico) di Fase IIA del vaccino Tat*  
Conduzione di trial clinici di fase IIA per la valutazione della sicurezza e immunogenicità del vaccino su volontari sieronegativi ad alto rischio di infezione e su volontari infettati sottoposti a differenti regimi terapeutici al fine di valutare le interazioni tra la terapia antiretrovirale e la vaccinazione, in preparazione dei protocolli clinici delle fasi IIB.
- *Preparazione dei trial clinici di Fase IIB (proof of concept di efficacia)*  
Tali trial permetteranno la valutazione delle risposte immuni al vaccino su migliaia di volontari e l'ottenimento delle prime indicazioni di efficacia. Il trial preventivo sarà condotto in Sud Africa in popolazioni ad elevata incidenza e prevalenza di infezione. Il trial terapeutico sarà condotto in Italia in popolazioni di pazienti in differenti stadi di progressione della malattia sottoposti a differenti regimi terapeutici.
- *Trial clinici di Fase I (preventivo e terapeutico) del vaccino combinato Tat/Env*  
Valutazione della sicurezza e dell'immunogenicità del vaccino basato sulla combinazione delle proteine Tat e DV2 Env di HIV. I componenti di tale formulazione vaccinale sono stati già testati in trial clinici di fase I nell'ambito di sperimentazioni cliniche sponsorizzate e condotte dall'ISS (Tat) e dalla Novartis (DV2 Env).
- *Preparazione dei trial clinici di Fase I (preventivo e terapeutico) del vaccino Tat coniugato a micro/nanoparticelle*  
Tali trial saranno preparati e condotti al fine di valutare la sicurezza e l'immunogenicità della formulazione vaccinale basata sull'utilizzo di micro/nanoparticelle per la veicolazione della proteina Tat. Tale formulazione è in grado di garantire una maggiore stabilità dell'immunogeno anche a temperatura ambiente, aspetto di particolare importanza nella conduzione di trial clinici nei Paesi in via di sviluppo.

## **Studio sull'efficacia, sulla sicurezza e sugli esiti delle tecniche di procreazione medicalmente assistita**

Valutazione dell'efficacia, sicurezza ed esiti delle tecniche di PMA in dieci centri rappresentativi del panorama italiano e creazione di un database per condurre analisi epidemiologiche sulla efficacia e sicurezza ed esiti delle tecniche stesse.

### **Resoconto attività 2006**

- Arruolamento dei centri che hanno già partecipato all'indagine e raccolta dati del precedente progetto negli anni 2003/2005.
- Invio della bozza del protocollo dello studio ai centri partecipanti.
- Riunioni del gruppo di studio presso l'ISS.
- Condivisione e approvazione della bozza del protocollo e stesura del protocollo definitivo.
- Affidamento a ciascun centro o unità operativa partecipante allo studio di un aspetto di approfondimento sulle complicanze e sugli esiti dell'applicazione delle tecniche di riproduzione (rischio di iperstimolazione durante la terapia farmacologica, abortività gemellarità gravidanze multiple) e sulle differenti prassi attuate con particolare attenzione a quelle modificate dopo l'entrata in vigore della legge 40/2004 (percentuali di fecondazione ovocitaria, numero di embrioni trasferiti).

- Preparazione del software per l'immissione dei dati delle coppie arruolate.

#### **Attività programmata 2007**

- Invio del software elaborato ai centri partecipanti.
- Utilizzo per ogni singolo centro del software elaborato dall'ISS per l'immissione dei dati dei trattamenti di riproduzione assistita svolti dai centri nel 2005.
- Recupero del follow up dei nati a seguito dei trattamenti effettuati presso i centri nell'anno 2005.
- Invio da parte dei centri all'ISS dei dati richiesti dal protocollo.
- Controllo ed elaborazione da parte dell'ISS dei dati ricevuti dai centri.
- Comparazione e analisi dei dati relativi all'anno 2005 con quelli già ricevuti nell'ambito dello studio precedente, riferiti all'anno 2003.

### **Sviluppo di modelli murini speciali (SCID, KNOCK-OUT e Transgenici) per lo svolgimento di progetti di ricerca di interesse sanitario**

I piccoli animali da laboratorio e, in modo particolare i topi, rappresentano uno strumento fondamentale per lo studio di sistemi biologici complessi, come quelli legati alla funzione di organi e sistemi, e per la verifica della trasferibilità delle conoscenze ottenute *in vitro* verso la pratica clinica. La maggiore facilità di stabulazione, i costi ridotti, la possibilità di utilizzare un maggiore numero di animali per ottenere risultati statisticamente significativi costituiscono alcuni dei vantaggi di questi modelli sperimentali ai quali, di recente, si sono aggiunti quelli legati all'uso di topi immunodeficienti, knock-out e transgenici.

I topi knock-out e transgenici sono il frutto delle più avanzate tecniche di biologia applicate alla creazione di ceppi murini cui è stato sottratto o aggiunto un determinato gene e costituiscono uno strumento ormai irrinunciabile per lo studio *in vivo* del ruolo di specifici geni nella regolazione o nella disfunzione di determinate attività fisiologiche.

I topi affetti da una severa immunodeficienza combinata (topi SCID) consentono l'impianto e l'attecchimento di tessuti altrimenti non istocompatibili e, in particolare, di tessuti e cellule umani, fornendo, così, l'opportunità di creare chimere uomo-topo utili per eseguire *in vivo* studi di fisio-patologia e farmacodinamica umana. Nel modello SCID è, inoltre, possibile ricostruire il sistema immunitario umano per valutare la risposta immune a vaccini dedicati all'uomo.

La stabulazione di questi di topi richiede condizioni stringenti di sterilità e controlli particolari poiché l'assenza del sistema immunitario rende questi animali particolarmente suscettibili ad infezioni batteriche o virali. Lo stabulario/laboratorio speciale per il mantenimento e la sperimentazione su topi SCID del nostro Istituto è stato utilizzato in questi anni da diversi gruppi dell'ISS per progetti di ricerca in settori differenti, che vanno dall'AIDS all'oncologia sperimentale, dalle neuroscienze all'immunologia, dalla ricerca sui vaccini a quella su nuovi farmaci. La *facility* ha infatti caratteristiche uniche in Italia per la possibilità di avviare sperimentazione in modelli chimerici uomo/topo utilizzando, se necessario, anche agenti patogeni per l'uomo, grazie alla presenza di speciali laboratori P3 dotati di sistemi di barriera microbiologica sia verso l'ambiente interno che verso quello esterno.

Il personale tecnico, afferente al Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, addetto alla manutenzione degli stabulari, alla cura degli animali e alla conduzione della sperimentazione *in vivo* è stato sottoposto a un training di lunga durata per poter operare in

condizioni di sicurezza in un ambiente microbiologico ad elevato rischio e suscettibile di contaminazioni ambientali.

Altrettanto delicato il compito di stabulazione e allevamento di colonie speciali di topi transgenici e knock out per diversi geni, svolto nella struttura gemella, dotata anch'essa di sistemi di barriera microbiologica che garantisce al suo interno condizioni di sterilità superiori a quelle di una camera operatoria.

I topi transgenici e knock out costituiscono uno strumento avanzato per una ricerca moderna in campo biologico e molte delle colonie stabulate nella nostra struttura rappresentano un *unicum* non altrimenti reperibile al di fuori dell'ISS. Le colonie ospitate sono state allevate con particolare attenzione alla purezza del ceppo, alla conservazione delle caratteristiche genetiche e all'assenza di agenti infettivi. Questo lavoro ha consentito di mantenere in ottime condizioni sia gli animali destinati al mantenimento della linea sia quelli utilizzati per le sperimentazioni.

Grazie a questo lavoro è stato possibile condurre diversi studi, gran parte dei quali non eseguibili altrove a causa della unicità dei ceppi murini utilizzati.

Studi in topi SCID sono stati condotti per:

- Valutare la risposta immune umana ad antigeni virali.
- Valutare la capacità di cellule dendritiche (DC) infettate *in vitro* con HIV-1 di trasferire infezione *in vivo* nel modello Hu-PBL-SCID.
- Saggiare *in vivo* il potenziale effetto antivirale di molecole in grado di inibire *in vitro* l'ingresso e la replicazione virale in cellule umane.
- Valutare, nel settore dell'oncologia sperimentale e in altri progetti di interesse biomedico, l'attività antitumorale di cellule immuni umane e la loro capacità di *homing* a livello del tessuto tumorale.
- Valutare il potenziale tumorigenico di diverse linee linfoblastoidi umane trasformate da EBV e l'attività antitumorale e i meccanismi di azione di farmaci antineoplastici.

Colonie di topi SCID mantenute nell'ambito della *facility* speciale dell'ISS sono state anche utilizzate per progetti nel settore delle neuroscienze.

I seguenti studi sono stati svolti utilizzando topi transgenici e KO:

- Valutazione dell'attività adiuvante di interferon di tipo I nella vaccinazione contro peptidi di melanoma umano (MART-1/MelanA26-35(27L)) in topi knock out per gli antigeni di istocompatibilità murini e transgenici per HLA-A\*0201umano (HHD).
- Valutazione del ruolo dell'interferon endogeno di tipo I sul controllo dello sviluppo del carcinoma mammario in topi BALB-neuT che sviluppano spontaneamente lesioni displastiche a livello mammario che sfociano, entro 6-8 mesi in lesioni francamente neoplastiche.
- Valutazione del ruolo di IFN di tipo I endogeno nella infezione da virus MHV-68 (herpes) e nella risposta a un vaccino ricombinante, in topi 129 sv KO per il recettore di interferon di tipo I.
- Valutazione dell'effetto di IFN di tipo I come adiuvante della vaccinazione intranasale in un modello di influenza murina, in topi C3H/HeN WT e KO per il recettore di interferon di tipo I.
- Valutazione del ruolo di IRF-1, un fattore di trascrizione responsabile dell'espressione di geni che controllano la crescita cellulare, il *signalling* di alcune citochine e il differenziamento emopoietico in topi KO per IRF-1.
- Valutazione del ruolo di ICSBP (o IRF-8) nella maturazione delle cellule dendritiche (DC) in topi KO per IRF-8.



Nel complesso, il lavoro svolto in questo settore testimonia l'esperienza raggiunta e costituisce la garanzia per l'uso di modelli murini speciali in attività di ricerca di interesse dell'ISS anche in collaborazione con gruppi di ricerca esterni.

### **Resoconto attività 2006**

Nell'anno in corso è stata svolta l'attività principale di mantenimento ed espansione delle colonie di topi KO e transgenici già elencate nella relazione del precedente anno. Grazie alla presenza di queste colonie e al mantenimento in condizioni di barriera microbiologica dei topi SCID, è stato possibile svolgere i seguenti progetti di ricerca:

- Immunoterapia dell'infezione da HIV-1 basata sull'uso di cellule dendritiche autologhe umane generate da monociti coltivati in presenza di IFN-alfa. Durante quest'ultimo anno, sono stati condotti una serie di esperimenti *in vitro* e nel modello *hu-PBL-SCID mouse*, comparando l'efficacia di differenti tipi di DC *pulsate* con il virus HIV-1 inattivato (AT-2-HIV-1) nell'indurre una risposta immune umorale e cellulare primaria contro antigeni di HIV-1. In particolare, è stato possibile dimostrare che le IFN-DC sono superiori alle DC generate in presenza di IL-4 e GM-CSF e successivamente stimulate con CD40-L nell'indurre *cross-priming* di linfociti CD8+ contro antigeni esogeni di HIV-1 quando inoculate in topi *hu-PBL-SCID* (Lapenta C. *et al.* EJI 2006). Gli studi sono stati cofinanziati con il contributo del Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS – Progetto ICAV 2006 e dell'*European Sixth Framework Programme* – FP6-2005-LIFESCIHEALTH-6.
- Uso del modello carcinoma ovarico/SCID per studi inerenti all'utilizzo della risonanza magnetica.
- Uso del modello Me501/SCID e Leucemia pre-B/SCID per valutare l'effetto del trattamento con omeprazolo sulla crescita tumorale.
- Uso del modello Me501/SCID per valutare l'attività proapoptotica di *New Glutathione S-Transferase Inhibitors* NBD-HEX sulla crescita tumorale.
- Uso del modello Me501/SCID per valutare l'attività proapoptotica di *Pyrimethamine*, attività proapoptotica indipendente da FAS sulla crescita tumorale.
- Uso del modello Hu- PBL-SCID/ HIV per valutare l'effetto della Rapamicyna nell'inibire l'infezione da HIV *in vivo*.
- Uso del modello Hu-PBL-SCID/ HIV per valutare l'effetto di microbiciidi nell'inibire l'infezione da HIV *in vivo* nell'ambito del "*VI European Microbicides Project*".
- Uso di topi C3H/HeN WT e KO per il recettore di interferon di tipo I per valutare l'effetto di IFN di tipo I come adiuvante della vaccinazione intranasale in un modello di influenza murina.
- Uso di topi transgenici per HLA-A(\*)02.01 per valutare l'immunogenicità del peptide BORIS8-17 di *Brother of the Regulator of Imprinted Sites* (BORIS), un gene *cancer testis* di nuova identificazione.
- Studio della modulazione genica in cellule dendritiche derivate dal midollo di topi IRF-8-KO.
- Studio del ruolo del fattore di trascrizione IRF-1 nel differenziamento e nell'attività funzionale di cellule dendritiche e cellule T regolatorie avvalendosi del modello dei topi IRF-1-KO.

### **Attività programmata 2007**

Oltre alla prosecuzione degli studi in corso, si prevede lo sviluppo dei seguenti progetti:

- Studio *in vivo* nel modello CASKI /SCID sull'induzione della risposta cellulare verso antigeni di HPV16 e 18 mediante IFN-DCs caricate con la proteina virale E7, finalizzato dello sviluppo di un vaccino terapeutico per il tumore della cervice uterina.

- Studio *in vivo* nel modello Me501 /SCID sull'induzione di risposta verso l'antigene di melanoma MART-1 e gp100, ottenuta attraverso carimento di IFN-DCs con corpi apoptotici derivati da una linea cellulare di melanoma Me501.

## **Trial clinici di Fase II/III per la terapia dei tumori con l'inibitore della proteasi di HIV Indinavir**

Il Progetto implementerà una piattaforma preclinica e clinica volta a valutare la sicurezza e l'efficacia dell'Indinavir, un farmaco antiretrovirale appartenente alla classe degli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI), nella terapia del sarcoma di Kaposi e di tumori ad elevata prevalenza e incidenza in soggetti infettati e non infettati da HIV in Italia e Africa.

La terapia dei tumori basata sull'impiego dei chemioterapici è caratterizzata da elevata tossicità, farmaco-resistenza e, spesso, fallimento nell'eradicazione o nel controllo della progressione neoplastica. È quindi necessario sviluppare e validare nuove strategie terapeutiche di accresciuta efficacia, volte a colpire bersagli mirati, e caratterizzate da un maggiore indice terapeutico. A questo scopo, abbiamo recentemente focalizzato la nostra attenzione sulla capacità delle nuove terapie antiretrovirali combinate (HAART) contenenti HIV-PI di ridurre l'incidenza, indurre la regressione, e/o aumentare il tempo alla progressione dei tumori associati ad AIDS, in particolare il sarcoma di Kaposi, i linfomi non-Hodgkin (NHL) e il carcinoma della cervice uterina.

I nostri studi indicano che gli HIV-PI esercitano azioni antiangiogeniche e antitumorali a causa della loro capacità di inibire l'invasione delle cellule endoteliali e tumorali. Queste azioni sono mediate da un blocco dell'attivazione proteolitica di MMP-2, una metalloproteasi della matrice che svolge un ruolo chiave nell'angiogenesi, nell'invasione tumorale e nella metastatizzazione. Grazie a questi effetti, gli HIV-PI sono in grado di bloccare la crescita di tumori solidi, leucemie, e linfomi umani di varia origine e istotipo in modelli murini.

Sulla base di questi dati abbiamo avviato, in collaborazione con Merck Italia, uno studio clinico multicentrico per valutare l'attività dell'Indinavir, uno degli HIV-PI più utilizzati, in soggetti non infettati da HIV affetti da sarcoma di Kaposi. L'analisi *ad interim* dei dati indica che il trattamento con Indinavir è ben tollerato in questi soggetti e induce un'elevata frequenza di risposta. La risposta clinica richiede livelli plasmatici di farmaco superiori a un valore soglia "terapeutico" ed è associata a 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 antiangiogeniche e antiinvasive del farmaco, la terapia induce la stabilizzazione dei tumori avanzati e la regressione delle lesioni iniziali. Tuttavia, l'efficacia del farmaco è assai inferiore nei soggetti con masse tumorali confluenti e complicate da edema. È perciò in corso di allestimento una sperimentazione monocentrica di fase II per il trattamento del sarcoma di Kaposi avanzato e complicato con chemioterapia *debulking* in associazione ad Indinavir.

Gli studi verranno implementati con una sperimentazione di fase II/III in Italia in pazienti HIV-negativi per il trattamento con Indinavir, associato o no a chemioterapia convenzionale, di tumori ad elevata incidenza e prevalenza quali il carcinoma del polmone e il carcinoma del rinofaringe, della prostata, del fegato, della mammella, del colon, il LNH non HIV-correlato, e il mieloma multiplo, in collaborazione con il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, e il sarcoma di Kaposi in soggetti HIV negativi e positivi in Africa (Tanzania).

## Resoconto attività 2006

Il Progetto è volto ad implementare una piattaforma preclinica e clinica volta a valutare la sicurezza e l'efficacia dell'Indinavir, un farmaco antiretrovirale appartenente alla classe degli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI), nella terapia del sarcoma di Kaposi e di tumori ad elevata prevalenza e incidenza in soggetti infettati e non infettati da HIV in Italia e Africa.

Le nuove terapie antiretrovirali combinate (HAART) contenenti gli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI) hanno ridotto l'incidenza dei tumori associati ad AIDS, in particolare il sarcoma di Kaposi (KS), e spesso inducono la regressione e/o aumentano il tempo alla progressione di malattia nei pazienti trattati. I nostri studi hanno indicato che queste azioni sono mediate, almeno in parte, dalla capacità degli HIV-PI di inibire l'angiogenesi e l'invasione delle cellule tumorali grazie al blocco dell'attivazione proteolitica della metalloproteasi della matrice 2 (MMP-2). Sulla base di questi dati abbiamo avviato, in collaborazione con Merck Italia, uno studio clinico multicentrico *proof of concept* per valutare l'attività dell'Indinavir, uno degli HIV-PI più utilizzati, in soggetti non infettati da HIV affetti da KS. Il trial è stato completato e l'analisi finale dei dati è in corso. L'analisi *ad interim* dei dati indica che il trattamento con Indinavir è ben tollerato in questi soggetti e induce un'elevata frequenza di risposta. La risposta clinica richiede livelli plasmatici di farmaco superiori a un valore soglia "terapeutico" ed è associata a 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 antiangiogeniche e antiinvasive del farmaco, la terapia induce la stabilizzazione dei tumori avanzati e la regressione delle lesioni iniziali. Tuttavia, l'efficacia del farmaco è assai inferiore nei soggetti con masse tumorali confluenti e complicate da edema. È perciò in corso di allestimento una sperimentazione monocentrica di fase II per il trattamento del KS avanzato e complicato con chemioterapia *debulking* in associazione ad Indinavir. Il protocollo dello studio è già stato definito e approvato dal Comitato Etico centrale di ISS e dal comitato etico locale.

Poiché MMP-2 svolge un ruolo essenziale nell'angiogenesi e nell'invasione di tutti i tumori, abbiamo allestito studi preclinici volti a chiarire l'effetto degli HIV-PI Indinavir e Saquinavir su tumori ad elevata prevalenza e incidenza nella popolazione umana. I risultati indicano che Indinavir e Saquinavir bloccano in topi immunodeficienti, con gli stessi meccanismi, la crescita di cellule tumorali umane derivate da carcinomi del colon, del polmone e della mammella, epatocarcinomi, linfomi non-Hodgkin (LNH), e leucemie linfatiche e mielomonocitiche. In questi modelli animali, il trattamento con Indinavir e Saquinavir si è dimostrato sicuro e ben tollerato. Questi dati indicano che gli inibitori della proteasi di HIV, associati o no a chemioterapia convenzionale, possono essere usati per sviluppare nuove terapie contro tumori altamente prevalenti e incidenti nei Paesi sviluppati e in via di sviluppo.

## Attività programmata 2007

Nel corso del 2007 verranno avviate le procedure per la registrazione del farmaco per la nuova indicazione d'uso. In collaborazione con la Clinica Dermatologica dell'Ospedale Maggiore di Milano, verrà avviato l'arruolamento dei pazienti per lo studio clinico monocentrico di fase II per il trattamento del sarcoma di Kaposi avanzato e complicato con Indinavir in associazione a Vinblastina e Bleomicina.

Nel quadro del Programma per la Ricerca Oncologica del Ministero della Salute, è stata presentata una proposta di progetto teso a determinare l'efficacia di Indinavir a prevenire la progressione e a ridurre la frequenza di recidiva del carcinoma intraepiteliale della cervice uterina (CIN) in donne non infettate da HIV. Nel corso di questi studi, oltre alla valutazione della risposta clinica, della farmacocinetica, e della tollerabilità del farmaco, verranno

determinati i più importanti marcatori biologici di risposta alla terapia e i marcatori predittivi di risposta clinica, inclusi livelli locali di MMP e fattori angiogenici, e il numero delle cellule endoteliali circolanti.

Infine, verranno implementati gli studi preclinici in un modello murino di CIN con particolare riguardo all'identificazione del meccanismo dell'azione antitumorale degli HIV-PI *in vivo*, mediante determinazione degli effetti sulla proliferazione, sopravvivenza, blocco della crescita, angiogenesi e invasione e progressione tumorale.

## Vaccino glicoconiugato multi-bersaglio

Il Progetto vuole sviluppare un vaccino multibersaglio (“transfletico”) attraverso il quale un componente antigenico unico, adiuvantato con un opportuno *carrier* proteico, può conferire protezione contro varie malattie sistemiche e mucosali di origine fungina o protozoaria. Il componente in questione è una semplice molecola polisaccaridica, il beta-glucano, prodotto da un'alga (la laminarina) presente in vari funghi, batteri e alcuni protozoi, e il *carrier* proteicoproposto è il CRM197, cioè la tossina difterica geneticamente modificata. Natura, ragioni e prospettive di questo originale approccio vaccinale sono stati illustrati in una recente pubblicazione dell'Istituto (v. *Journal of Experimental Medicine* 202,597,2005) illustrata da vari editoriali (*Nature Reviews Immunol.* 5,2005; *Trends Mol Med.* 2005 Nov 22).

### Resoconto attività 2006

Nel 2006 sono continuati i test di immunogenicità ed efficacia del vaccino glicoconiugato fra laminarina e CRM197 in modelli preclinici. È stata confermata anche l'efficacia del vaccino in modelli di animali neutropenici e sono stati generati anticorpi monoclonali protettivi in vaccinazione passiva.

### Attività programmata 2007

Nel 2007 si prevede la definitiva dimostrazione dell'efficacia del vaccino e dei relativi anticorpi nel modello della criptococcosi, anche utilizzando animali neutropenici. Si prevede altresì l'espansione su altre specie di *Candida* e ricerche sulla presenza di anticorpi anti-laminarina nell'uomo. Infine, è prevista la generazione di anticorpi anti-laminarina in piante. Alla fine del 2007, di concerto con la Chiron-Novartis, sarà deciso se adire alla sperimentazione nell'uomo.

## Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiocirurgia

Il progetto prevede diverse linee di attività.

Il Progetto BPAC (Studio degli esiti a breve termine di interventi di By-Pass Aorto-Coronarico nelle Cardiocirurgie Italiane) è uno studio prospettico nazionale sugli esiti a breve termine degli interventi di BPAC nelle cardiocirurgie italiane che include la valutazione del rischio pre-operatorio individuale, e un sistema di raccolta dati costruito *ad hoc* ai fini di questo studio. Gli obiettivi specifici sono: i) descrivere la mortalità osservata e attesa a 30 giorni

dall'intervento di BPAC, per singola struttura cardiocirurgica, aggiustando in base al rischio individuale dei pazienti; ii) confrontare diversi modelli di *risk-adjustment*.

Altre attività simili sono state programmate, in collaborazione con l'ANMCO, per la valutazione degli esiti relativi al trattamento delle sindromi coronariche acute (Progetto IN-ACS Outcome), con il GISE per le procedure di angioplastica (Progetto OSCAR) e con l'Università di Milano Bicocca per lo studio comparativo degli esiti di *stenting* carotideo eseguiti dai vari specialisti (chirurghi vascolari, cardiologi, radiologi, neuroradiologi, ecc.) presenti nelle strutture distribuite sul territorio nazionale (Progetto RISC).

### **Resoconto attività 2006**

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 assume caratteristiche sistematiche e si basa principalmente su informazioni disponibili nei sistemi informativi sanitari correnti. La valutazione degli esiti di interventi di BPAC, con la sua importante fase di sperimentazione, sarà la prima applicazione sistematica del progetto Mattoni-Outcome.

L'attività relativa a questo studio è iniziata nel corso del 2005 con la definizione e approvazione del protocollo di ricerca, in collaborazione con la Società Italiana di Chirurgia Cardiaca. È stato inoltre pubblicato un nuovo sito dedicato al progetto e alla raccolta dati all'indirizzo: <http://www.iss.it/site/outcome/>.

### **Attività programmata 2007**

La raccolta dati è iniziata ufficialmente il primo gennaio 2007 e proseguirà fino al 31 dicembre 2008.

Tra le attività programmate rientra il coinvolgimento delle Regioni, allo scopo di ottenere le SDO relative agli interventi in studio, che verranno estratte secondo un protocollo già predisposto. Questa procedura permetterà di linkare dati provenienti da sistemi informativi correnti a dati clinici, raccolti attraverso sistemi costruiti *ad hoc*, e quindi di definire la validità dei due sistemi e la necessità di prevedere la raccolta di nuove variabili nelle schede SDO.

È stata inoltre programmata un'attività formativa, concordata con la SICCH, il cui obiettivo è illustrare lo scopo del registro e le tecniche di analisi dei dati, in particolare quelle di *risk-adjustment*. Il corso, che si svolgerà in aprile, si struttura in una parte generale costituita da lezioni frontali, nella quale verranno descritte le origini e le finalità dell'*Outcome Research*, i suoi metodi e applicazioni; è prevista, inoltre, una sezione costituita da esercitazioni pratiche di gestione dati su database BPAC2.

## **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 2003-2005 prospetta come obiettivo strategico "Garantire e monitorare la qualità dell'assistenza sanitaria". In particolare in un settore come quello dei trapianti di organo il PSN definisce strategico "promuovere la valutazione di qualità dell'attività". È importante inoltre sottolineare

come una ulteriore e rilevante chiave di lettura sia la possibilità che l'informazione venga o meno resa pubblica ovvero fruibile da cittadini e pazienti. Tra i più importanti output di una "valutazione di qualità" di un determinato settore sanitario si possono elencare le seguenti tipologie di risultato.

- *Report card*: ovvero una pubblicazione (cartacea o elettronica, periodica o in tempo reale) destinata ai cittadini e in cui vengono riportate informazioni e dati che rispondono ad esigenze logistiche e su dati inerenti l'attività.
- Certificazione ISO 9000: in questo caso la raccolta di informazioni e la registrazione delle attività svolte è condizione necessaria a una certificazione ufficiale.
- Valutazione e comparazione dei risultati clinici: in quest'ultimo caso assume particolare importanza la definizione e l'implementazione di un registro o database su scala territoriale da definire (nazionale o altro) che assumerà per gli operatori anche una valenza "scientifica" fruibile secondo regole condivise. Finalità della valutazione è la possibilità di comparare i risultati di diversi Centri utilizzando tecniche statistiche che consentano la stima del cosiddetto *Center effect*, termine impiegato in ambito di "Meta-analysis". In questo caso anche le istituzioni possono monitorare, anche in tempo reale, la qualità del servizio erogato.
- Un ultimo aspetto che si vuole sottolineare è l'importanza di un "ritorno" agli operatori responsabili di fornire i dati; questo si può immaginare nella forma di report periodici ma anche di un "Portale web" dedicato all'analisi dei propri dati.

Per il raggiungimento di tali obiettivi sono stati necessari i seguenti step:

- La definizione delle informazioni da raccogliere e la definizione degli indicatori di qualità della prestazione sanitaria elaborati attraverso la costituzione di più gruppi di lavoro composti da operatori del settore.
- L'implementazione del Sistema Informativo per la raccolta delle informazioni compreso il supporto in termini di personale del CNT all'inserimento dei dati nel caso di informazioni cartacee.
- Lo sviluppo di un ambiente olap di interfacciamento con il Sistema Informativo Trapianti.
- Lo sviluppo di un portale web in cui il singolo operatore potesse inserire, verificare ed eseguire analisi.
- L'implementazione dell'ambiente statistico dove sviluppare le metodologie utili allo scopo.

### **Resoconto attività 2006**

Sono stati pubblicati sul sito del Ministero della Salute (<http://www.ministerosalute.it/>) le valutazioni degli esiti dei seguenti Programmi di Trapianto:

- Pazienti adulti trapianto di Rene da donatore cadavere anni 2000-04
- Pazienti adulti trapianto di Cuore da donatore cadavere anni 2000-04
- Pazienti adulti trapianto di Fegato da donatore cadavere anni 2000-04
- Pazienti adulti trapianto di Polmone da donatore cadavere anni 1995-2004
- Pazienti adulti trapianto di Intestino da donatore cadavere anni 2000-06
- Pazienti adulti trapianto Allogenic 2000-03
- Pazienti adulti trapianto Allogenic 2000-04

Per quanto riguarda i Programmi relativi al Rene e al Fegato sono stati presentati anche i dati dei Programmi da donatore vivente. In ogni documento sono presenti le seguenti informazioni:

- Confronto dei risultati nazionali a un anno dal trapianto con casistiche internazionali.
- Descrizione attività nazionale (CASE-MIX).
- Valutazione dei risultati a livello nazionale.

- Confronto con i risultati nazionali degli anni precedenti.
- Condizione di reinserimento nella vita sociale dei pazienti trapiantati.
- Descrizione, attraverso il numero di schede e follow up attesi e ricevuti, del grado di aggiornamento dei dati (valori in percentuale).
- Presentazione dei risultati dell'attività in termini di sopravvivenza (estimatore di Kaplan-Meier) degli organi e dei pazienti disaggregati per ogni Centro trapianti.
- Analisi di sopravvivenza a un anno relativa alla casistica media nazionale (questa consente di effettuare un confronto tra i centri, i cui risultati vengono valutati in rapporto a un identico *case-mix*).
- Indice di rischio medio e indice di rischio cumulato per ciascun centro trapianti.

Per il Programma Intestino non sono presenti dati disaggregati per Centro in quanto in Italia vi è un unico Centro con un'attività negli anni di riferimento.

È stata inoltre avviata l'attività di invio di tutti i dati nazionali al Registro Mondiale del CTS - *Collaborative Transplant Study* e sono state infine aggiunte al sistema di raccolta dei dati (SIT) le seguenti funzionalità:

- Gestione del follow up dei pazienti in età pediatrica.
- Gestione dei donatori a rischio virale, batterico e neoplastico.

### **Attività programmata 2007**

Nel corso dell'anno 2007 continueranno ad essere pubblicati sul sito del Ministero della Salute (<http://www.ministerosalute.it/>) le valutazioni degli esiti dei seguenti Programmi di Trapianto:

- Pazienti adulti trapianto di Rene da donatore cadavere anni 2000-05
- Pazienti adulti trapianto di Cuore da donatore cadavere anni 2000-05
- Pazienti adulti trapianto di Fegato da donatore cadavere anni 2000-05
- Pazienti adulti trapianto di Polmone da donatore cadavere anni 1995-2005
- Pazienti adulti trapianto di Intestino da donatore cadavere anni 2000-07
- Pazienti adulti trapianto Allogenic 2000-04
- Pazienti adulti trapianto Allogenic 2000-05

Per quanto riguarda i Programmi relativi al Rene e al Fegato saranno presentati anche i dati dei programmi di trapianto da donatore vivente.

Per ogni programma di trapianto l'analisi riguarderà i seguenti aspetti:

- Confronto dei risultati nazionali a un anno dal trapianto con le casistiche internazionali.
- Descrizione dell'attività nazionale in funzione dei fattori di rischio (*CASE-MIX*).
- Valutazione dei risultati a livello nazionale.
- Confronto con i risultati nazionali degli anni precedenti.
- Condizione di reinserimento nella vita sociale dei pazienti trapiantati.
- Grado di aggiornamento dei dati espressi in percentuale (numero di schede e follow up attesi e ricevuti).
- Risultati dell'attività in termini di sopravvivenza degli organi e dei pazienti disaggregati per ogni Centro trapianti (estimatore di Kaplan-Meier).
- Sopravvivenza a un anno relativa alla casistica media nazionale.

Verranno inoltre effettuati due invii dei dati al Registro Mondiale del CTS - *Collaborative Transplant Study* ed è prevista l'implementazione della seguente funzione:

- Gestione del follow up dei trapianti da donatore a rischio virale, batterico e neoplastico.

## **Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita**

L'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita (RC) rappresenta attualmente in Italia la principale priorità in tema di malattie prevenibili da vaccino. L'eliminazione di queste malattie si inserisce in un contesto globale, in cui quattro delle sei regioni OMS hanno stabilito degli obiettivi di eliminazione del morbillo (Americhe, Europa, Mediterraneo Orientale e Pacifico Occidentale), e due regioni hanno stabilito degli obiettivi di eliminazione della rosolia congenita (Americhe, Europa). In particolare, la regione europea dell'OMS prevede di certificare l'eliminazione di entrambe le malattie entro l'anno 2010.

Il 13 novembre 2003, la Conferenza Stato-Regioni ha approvato il Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, che, in accordo con gli obiettivi europei, prevede di interrompere la trasmissione indigena del morbillo entro il 2007, e di raggiungere entro la stessa scadenza un'incidenza di rosolia congenita <1 caso per 100.000 nati vivi per anno.

A questo scopo, il Piano Nazionale si prefigge di condurre azioni coordinate su tutto il territorio nazionale, mirate a ridurre l'elevato numero di suscettibili ancora presenti in Italia. Infatti, il morbillo è caratterizzato da un'elevata contagiosità, e nei Paesi industrializzati si stima che abbia un tasso netto di riproduzione ( $R_0$ ) compreso tra 10 e 20. Dato l'elevato  $R_0$  dell'infezione, la sua eliminazione può essere raggiunta solo se la copertura vaccinale è elevata, e la proporzione di suscettibili nella popolazione è molto bassa. In particolare, a livello europeo, è stato stimato che per eliminare il morbillo la proporzione di suscettibili non debba superare il 15% nei bambini di età inferiore ai cinque anni, il 10% nei bambini tra cinque e nove anni di età, e il 5% nelle fasce di età successive. Per quanto riguarda la prevenzione della rosolia congenita, si stima invece che il livello di suscettibilità tra le donne in età fertile debba essere < 5%.

Il Piano Nazionale prevede pertanto che entro il 2006 venga raggiunta e mantenuta in ogni regione italiana una copertura vaccinale media del 95% per una dose di MPR entro i due anni di vita, con coperture medie non inferiori al 90% in ogni distretto. Per quanto riguarda le fasce di età successive, l'obiettivo è raggiungere una copertura vaccinale del 95% per almeno una dose di MPR nei bambini fra tre e 15 anni di età in ogni regione italiana, e un livello di immunità del 95% delle donne in età fertile.

Le azioni previste in tal senso sono pertanto: i) raggiungere e mantenere nel tempo elevate coperture vaccinali per una dose nei bambini nel secondo anno di vita; ii) vaccinare sia i bambini oltre i due anni di età che gli adolescenti ancora suscettibili, sia attraverso le occasioni opportune offerta dagli altri accessi routinari ai servizi vaccinali, sia attraverso una campagna straordinaria rivolta ai bambini delle scuole elementari e medie, da svolgere negli anni 2004-2005. Tale campagna straordinaria si basa sull'offerta attiva di una dose di vaccino MPR a tutti i bambini che frequentano la scuola elementare e media che non siano stati precedentemente vaccinati o che abbiano eseguito una sola dose; iii) introdurre l'offerta routinaria della seconda dose; iv) vaccinare le donne suscettibili, utilizzando tutte le occasioni opportune. In particolare, viene sottolineata la necessità di identificare le donne suscettibili alla rosolia in gravidanza e vaccinarle nel post-partum (o post interruzione di gravidanza).

È inoltre previsto un miglioramento della sorveglianza delle malattie prevenibili, sia attraverso sistemi di sorveglianza speciali (quali le reti sentinella), che introducendo il ricorso alla conferma di laboratorio dei casi. Visto che in Italia non erano disponibili dati sulla frequenza di rosolia congenita, il Piano ha previsto anche l'introduzione a livello nazionale della notifica della rosolia nelle donne gravide e della rosolia congenita.



Per valutare le azioni intraprese è pertanto indispensabile attuare un programma di monitoraggio *ad hoc*, sia per quanto riguarda le attività di vaccinazione che per quanto riguarda la frequenza delle malattie prevenibili.

Attualmente, la copertura vaccinale dei bambini nel secondo anno di vita viene monitorata annualmente dalle Autorità Sanitarie regionali e delle Province Autonome, che trasmettono dati aggregati al Ministero della Salute. Non sono invece disponibili dati sulla copertura vaccinale né su azioni di recupero rivolte ai bambini >2 anni e agli adolescenti, né per le donne in età fertile.

Per quanto riguarda la sorveglianza di morbillo e rosolia, invece, sono disponibili sia i dati del sistema di notifica obbligatorio, che pervengono al RMI/CNESPS attraverso il sistema informatizzato SIMI, sia i dati della rete sentinella nazionale SPES, basata su pediatri di libera scelta, che segnalano mensilmente i casi di morbillo, rosolia, parotite, pertosse e varicella tra i propri assistiti. I pediatri sentinella sono connessi in rete con il RMI/CNESPS che elabora mensilmente i risultati e li pubblica sul web. Dal gennaio 2005 sono inoltre disponibili le notifiche di rosolia in gravidanza e rosolia congenita, che vengono trasmesse routinariamente al RMI/CNESPS.

Per quanto riguarda la componente epidemiologica, il monitoraggio delle azioni del PNEM sarà quindi basato: i) sulla valutazione delle coperture vaccinali nazionali e per regione, attraverso l'integrazione dei dati routinari con quelli raccolti da sistemi e indagini *ad hoc*; ii) sulla sorveglianza del morbillo e della rosolia in gravidanza e congenita attraverso l'integrazione dei dati provenienti dalle diverse fonti.

Il monitoraggio di queste attività rappresenterà una componente fondamentale del cammino verso l'eliminazione, perchè consentirà di documentare i progressi svolti, individuare le criticità e orientare in corso d'opera le azioni da intraprendere.

### **Resoconto attività 2006**

Durante il 2006 sono stati raccolti gli indicatori relativi alle coperture vaccinali e all'andamento delle malattie prevenibili, come riportato di seguito:

#### *– Coperture vaccinali nei nuovi nati*

Gli obiettivi intermedi del Piano prevedevano di raggiungere, sia a livello nazionale che in ogni regione, una copertura dell'85% entro il 2004, e del 90% entro il 2005.

Per l'anno 2004, i dati routinari mostrano una media nazionale pesata dell'85% (range per regione: 60-93%). Il target dell'85% è stato raggiunto in 15 regioni, sei delle quali con coperture >90%.

Per il 2005, la media nazionale pesata è dell'89% (range per regione: 56-93%). Le regioni che hanno raggiunto il target del 90% sono state sei.

#### *– Campagna straordinaria rivolta ai bambini in età scolare*

La campagna straordinaria prevedeva nel 2004 la vaccinazione delle coorti di nascita 1993-1997, e nel 2005 delle coorti 1991-1992.

Le attività straordinarie di vaccinazione sono state condotte in 19 regioni. I bambini target della vaccinazione, nelle coorti di nascita 1991-97, erano 2.544.386, ed è stato valutato il loro stato vaccinale prima e dopo le attività di recupero. In media, la copertura vaccinale per la prima dose è aumentata dal 71% all'81%, mentre quella per la seconda dose è passata dal 15% al 39%.

#### *– Sorveglianza del morbillo*

Dall'analisi delle notifiche obbligatorie emerge che i casi di morbillo segnalati sono stati 686 nel 2004, e 215 nel 2005 (dati provvisori). Il numero di casi notificati è quindi in

netta diminuzione, e ha toccato nel 2005 il minimo storico, con un'incidenza di 0,4/100.000 abitanti.

I risultati della rete sentinella SPES confermano la diminuzione di incidenza, che nei bambini fino a 14 anni è stata di 61/100.000 nel 2004, 4/100.000 nel 2005 e cinque per 100.000 nel 2006. Va tuttavia notato che nel 2005 e 2006 sono stati segnalati rispettivamente solo nove e dieci casi, su una popolazione di circa 205.000 bambini in sorveglianza.

La stima di incidenza è quindi basata su un numero di osservazioni molto modesto, e va interpretata con cautela.

Nel 2006, i dati provvisori del SIMI, riferiti a 15 regioni, mostrano 254 casi. Il numero di casi SIMI relativi al primo semestre del 2006 è maggiore rispetto al numero di casi notificati al MS nel primo semestre del 2005 (183 rispetto a 170 casi). Questo aumento è attribuibile alla presenza di focolai epidemici in diverse regioni italiane (Toscana, Provincia Autonoma di Bolzano, Lazio, Sardegna), che hanno interessato soprattutto comunità di nomadi. In tutti questi episodi sono state effettuate le indagini di laboratorio, con isolamento e tipizzazione del virus del morbillo.

– *Sorveglianza della rosolia e della rosolia congenita*

Anche i casi di rosolia sono in diminuzione, con 461 notifiche nel 2004 e 139 nel 2005. Oltre il 70% di questi casi si è verificata nei bambini tra 0 e 14 anni (rispettivamente, 325 e 107 casi, pari ad incidenze di 4 e 1/100.000). I dati SPES mostrano incidenze di 29 e 10 casi per 100.000 bambini in sorveglianza. Nei primi dieci mesi del 2006 sono stati segnalati 19 casi (incidenza mensile: 1-3/100.000).

Va inoltre segnalato che una indagine sieroepidemiologica condotta a livello nazionale nel 2004, ha mostrato come la proporzione di individui immuni alla rosolia sia significativamente diminuita rispetto al 1996 nella fascia di età 0-14 anni (82%). Al contrario, però, la proporzione di donne in età fertile suscettibili alla rosolia è rimasta stabile, intorno al 10%.

Dal primo gennaio 2005 è stata introdotta la notifica obbligatoria della sindrome/infezione da rosolia congenita e della rosolia in gravidanza. Una circolare esplicativa è stata pubblicata nell'agosto 2005.

Al 30 settembre 2006, i risultati preliminari mostravano 34 segnalazioni di sospetta rosolia in gravidanza da tre regioni. Solo tre delle gestanti era stata precedentemente vaccinata e solo otto avevano eseguito lo screening preconcezionale; 22 delle gestanti avevano avuto precedenti gravidanze. Questi dati mostrano che lo screening e vaccinazione delle donne in età fertile non è eseguito in modo adeguato.

Dei 34 casi sospetti, 22 sono rimasti tali, quattro sono stati confermati mentre in otto gestanti è stata esclusa l'infezione. L'infezione congenita è stata confermata in due neonati (entrambi nati da donne straniere con infezione confermata) mentre un terzo neonato presentava sintomi ma non è stato confermato in laboratorio. Inoltre, due donne, una con infezione non confermata e una con diagnosi sospetta hanno interrotto la gravidanza entro la 12<sup>a</sup> settimana.

### **Attività programmata 2007**

L'obiettivo generale del progetto è monitorare le attività del Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita. Nel 2007 verrà pertanto proseguita la raccolta e analisi dei dati relativi ai seguenti indicatori, a livello regionale e nazionale:

- *Coperture vaccinali*
  - Copertura vaccinale per MPR entro i due anni di età, per anno di calendario. Tale dato verrà stimato attraverso il sistema annuale di rilevazione delle coperture vaccinali, che fa capo al Dipartimento di Prevenzione del Ministero della Salute. I risultati verranno validati attraverso indagini campionarie *ad hoc*.
  - Copertura vaccinale per MPR nei bambini oltre i due anni di età e negli adolescenti, per coorte di nascita e anno di calendario. Tale dato verrà rilevato attraverso un sistema *ad hoc*, che prevede la trasmissione via web delle informazioni da parte dei distretti delle ASL. I dati verranno trasmessi e archiviati su un database su server SQL, il cui accesso è protetto da password. È prevista una modalità di visualizzazione dati specifica per ogni tipologia di utente, secondo un ordine gerarchico per cui i distretti visualizzano solo i propri dati, la ASL visualizza i dati di tutti i suoi distretti, la regione di tutte le sue ASL/distretti, il Ministero della Salute e l'ISS di tutte le Regioni/ASL/distretti. I dati inseriti a livello di distretto verranno automaticamente aggregati a livello di ASL e regione e a livello nazionale. Saranno inoltre disponibili delle interrogazioni standard online.
  - Copertura vaccinale per la seconda dose di MPR, se introdotta, per coorte di nascita e anno di calendario. Tale dato sarà ottenuto attraverso la messa a punto di un sistema di rilevazione *ad hoc*.
  
- *Frequenza delle malattie prevenibili*
  - Incidenza del morbillo e della rosolia per mese e fascia di età, valutata sia in base alle notifiche obbligatorie che in base al sistema sentinella SPES.
  - Incidenza della rosolia in gravidanza e della rosolia congenita, in base alle notifiche obbligatorie.
  - Proporzioni di casi di rosolia in gravidanza con esito documentato, in base alle notifiche obbligatorie.
  - Proporzioni di casi di rosolia in gravidanza e RC con appropriate indagini di laboratorio, in base alle notifiche obbligatorie.

## **Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini**

*Motivazione istituzionale.* Con decreto della Presidenza del Consiglio dei Ministri nel settembre 2005 è stato costituito il Gruppo di lavoro denominato “Gruppo di Lavoro per la Sorveglianza dell’Esposizione a Interferenti Endocrini” presso il Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie (CNBB). Il Gruppo di lavoro, che ha terminato i propri lavori nel settembre 2006, ha avuto un carattere interdisciplinare, con la partecipazione di ricercatori e funzionari di Università, INRAN, IZS, ENEA, ARPA Ministeri della Salute e Ambiente; la partecipazione dell’ISS ha visto un ricercatore del Dipartimento SAAN in qualità di coordinatore, un ricercatore del Dipartimento BCN in qualità di membro e alcuni ricercatori del Dipartimento SAAN come Segreteria Tecnica.

Le conclusioni del Gruppo di Lavoro rappresentano la base per ulteriori iniziative che rafforzino la interazione fra ricerca e intervento sanitario.

Gli interferenti endocrini (IE) sono un eterogeneo gruppo di sostanze, naturali (micotossine, fitoestrogeni, metalli pesanti) o di sintesi (es. antiparassitari), tutte accomunate dalla capacità di interferire attraverso svariati meccanismi e bersagli con il sistema endocrino degli animali e,

almeno potenzialmente, dell'essere umano. Gli IE sono un argomento di interesse prioritario per le iniziative europee nel campo della prevenzione, in primo luogo nelle analisi del rischio effettuate dalla *European Food Safety Authority* (<http://www.efsa.eu.int/>); in particolare, data la capacità di bioaccumulo di numerosi IE, la prevenzione della esposizione della filiera produttiva degli alimenti di origine animale, a partire da mangimi, è componente fondamentale della prevenzione dell'esposizione per la popolazione umana.

Gli IE sono stati, inoltre, argomento prioritario nel progetto SCALE, promosso nel 2003-2004 dalla Commissione Europea come base scientifica per elaborare strategie per la prevenzione di possibili rischi per la salute (Calamandrei & Mantovani, Notiz ISS, Novembre 2004).

L'esposizione dell'ambiente e della popolazione a IE è stata ed è oggetto, in Italia, di iniziative scientifiche di rilievo, in primo luogo le attività dell'ISS (<http://www.iss.it/inte/>), ma è mancata sinora un'azione di coordinamento a livello nazionale in grado di creare un circolo virtuoso fra ricerca, interventi sanitari e ambientali e iniziative legislative.

*Obiettivi.* Le indicazioni del documento elaborato dal Gruppo di Lavoro promosso dalla Presidenza del Consiglio indicano le priorità per ulteriori azioni interdisciplinari a livello nazionale, nella direzione dell'analisi del rischio basata su solide e aggiornate basi scientifiche e, quindi, di una "prevenzione basata sull'evidenza":

- la messa a punto di procedure per valutare nuove biotecnologie (es. post-genomica, sensori) nonché per la ottimizzazione (in termini di robustezza, riproducibilità, trasferibilità) di quelle già esistenti;
- lo sviluppo di marcatori di effetto, esposizione e suscettibilità che tengano conto della complessità dei possibili rischi associati agli IE, riguardanti la salute riproduttiva, lo sviluppo dei sistemi nervoso e immunitario nonché la modulazione del rischio di patologie tumorali;
- l'elaborazione di strategie di analisi del rischio che tengano conto sia delle fasce più vulnerabili di popolazione, quali l'infanzia, sia della definizione di reali priorità e di strategie di intervento basate sulla valutazione comparativa rischi-benefici; a tale proposito è fondamentale sviluppare le raccomandazioni dell'EFSA (*Scientific Colloquium Risk-to-Benefit Analysis* 2006) sulla necessità di una valutazione bilanciata, per le specifiche filiere alimentari, dei benefici nutrizionali a fronte dei potenziali rischi da bioaccumulo di contaminanti.

La necessità di sostenere con solide competenze scientifiche l'intervento delle strutture dell'SSN è, anche recentemente, emersa in talune emergenze, quali la contaminazione dei pascoli e degli alimenti di origine animale da esaclorocicloesani nella Valle del Sacco (RM).

Pertanto, un ulteriore obiettivo del Progetto Speciale è quello di contribuire alla formazione di una rete nazionale che possa produrre competenze e validi dati scientifici per la valutazione del rischio tossicologico.

### **Resoconto attività 2006**

Nel 2006 l'attività si è articolata come segue, anche in collaborazione con altre attività in ambito nazionale ed europeo:

- Documento "Sorveglianza della Esposizione a Interferenti Endocrini" sulle linee guida per la valutazione del rischio di IE negli alimenti, le popolazioni animali domestiche e selvatiche e la popolazione umana.
- Organizzazione, nell'ambito del sito ISS dedicato agli IE, di EDID (*Endocrine Disruptors Diet Interactions Database* <http://www.iss.it/inte/edid/cont.php?id=109&lang=>

- 1&tipo=18), la prima base di dati sui potenziali effetti modulatori dei componenti della dieta nei confronti degli effetti di contaminanti (Baldi e Mantovani, Notiziario ISS2006).
- Messa punto di strategie sperimentali *in vitro* e *in vivo* per la identificazione di marcatori precoci di effetto a IE con particolare riguardo le fasi dello sviluppo pre- e postnatale, anche in collaborazione con il progetto integrato ReProTect ([www.reprotect.eu](http://www.reprotect.eu)) e il Network di eccellenza CASCADE ([www.cascadenet.org](http://www.cascadenet.org)).
  - Contributo a studi pilota epidemiologici sull'associazione fra indicatori di esposizione a IE e malformazioni dell'apparato riproduttivo (ipospadia, criptorchidismo).
  - Contributo all'aggiornamento delle strategie per la valutazione del rischio applicate all'esposizione alimentare materno-infantile, sia attraverso l'organizzazione del corso ISS "Sicurezza Alimentare e Salute Materno-Infantile ISS, 22-23/6/06" sia attraverso la valutazione tossicologica della fortificazione degli alimenti con acido folico (Mantovani A, Baldi F, In Rapporti ISTISAN 06/34), quale presunta strategia di elezione per la prevenzione di taluni difetti congeniti.

### Attività programmata 2007

In linea con le raccomandazioni del Gruppo di Lavoro sulla sorveglianza dell'esposizione a IE, le attività previste in ISS, nell'anno 2007, possono riassumersi come segue:

- Studi sperimentali integrati *in vitro/in vivo* per valutare gli effetti di IE potenziali contaminanti delle catene alimentari sullo sviluppo pre- e postnatale nonché per caratterizzare potenziali biomarcatori con particolare riguardo alle alterazioni dei sistemi riproduttivo e nervoso. A tale proposito verrà proseguito lo sviluppo di una rete di collaborazione con i Dipartimenti di Biologia Cellulare e Neuroscienze e Ambiente e Prevenzione Primaria dell'ISS, le Università di Roma "Tor Vergata" e "La Sapienza" e ENEA-Casaccia.
- Nell'ambito dello sviluppo di approcci tecnologicamente avanzati per la valutazione del rischio, proseguiranno gli studi per l'applicazione e validazione delle tecnologia RNA-*microarray* per l'identificazione di agenti che interagiscono con il recettore androgeno e con altre *pathways* endocrine, in collaborazione con il Progetto Integrato ReProTect e il Network di eccellenza CASCADE.
- Contributo all'elaborazione di modelli per l'analisi dell'esposizione umana a IE attraverso gli alimenti di origine animale, attraverso lo sviluppo di: i) biomarcatori di esposizione totale (o "tossicità integrale") nelle matrici alimentari; ii) biomarcatori precoci di effetto attraverso l'uso degli approcci della postgenomica; iii) sistemi per la raccolta di dati anamnestici, sulla base della scheda elaborata dall'ISS e disponibile in rete (<http://www.iss.it/inte/prog/cont.php?id=45&lang=1&tipo=3>).
- Sviluppo di strategie per la valutazione rischio-beneficio, in particolare per: i) alimenti potenzialmente critici di origine animale (latte e latticini, prodotti ittici); ii) interventi di prevenzione, quali la fortificazione degli alimenti con acido folico, in collaborazione con il Centro Nazionale Malattie Rare dell'ISS. Nel giugno 2007 verrà inoltre attuato un corso ISS rivolto ad operatori dell'SSN ed enti di ricerca sulle strategie per la valutazione rischio-beneficio negli alimenti di origine animale.

Nel 2007 le attività del Progetto Speciale verranno attuate sviluppando la rete di collaborazione con l'Università di Roma "La Sapienza", l'Ospedale "S. Andrea", l'ISPEL, l'INRAN e l'IZS del Lazio e della Toscana nonché con il sostegno del Centro di Collaborazione OMS/FAO per la Sanità Pubblica Veterinaria e del Network di Eccellenza CASCADE.

PAGINA BIANCA

**PARTE 4**  
**Elenco delle pubblicazioni**

PAGINA BIANCA



## ARTICOLI DI RIVISTA

BCL-2 phosphorylation by P38 MAPK: identification of target sites and biological consequences. *Journal of biological chemistry*. 2006;281(30):21353-21361.

Abanades S, Farré M, Segura M, Pichini S, Barral D, Pacifici R, Pellegrini M, Fonseca F, Langohr K, de La Torre R.  $\gamma$ -hydroxybutyrate (GHB) in humans: pharmacodynamics and pharmacokinetics. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1074:559-576.

Abellan R, Ventura R, Pichini S, Di Giovannandrea R, Bellver M, Olive R, Pacifici R, Pascual JA, Zuccaro P, Segura J. Effect of physical fitness and endurance exercise on indirect biomarkers of recombinant growth hormone misuse: insulin-like growth factor I and procollagen type III peptide. *International journal of sports medicine*. 2006;27(12):976-983.

Adriani W, Laviola G. Delay aversion but preference for large and rare rewards in two choice tasks: implications for the measurement of self-control parameters. *BMC Neuroscience*. 2006;7:52.

Adriani W, Leo D, Guarino M, Natoli A, Di Consiglio E, De Angelis G, Traina ME, Testai E, Perrone-Capano C, Laviola G. Short term effects of adolescent methylphenidate exposure on brain striatal gene expression and sexual/endocrine parameters in male rats. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1074:52-73.

Adriani W, Ognibene E, Heuland E, Ghirardi O, Caprioli A, Laviola G. Motor impulsivity in the APP-SWE mice: a model of Alzheimer's disease. *Behavioural pharmacology*. 2006;17(5-6):525-533.

Aggazzotti G, Righi E, Patorno E, Fantuzzi G, Fabiani L, Giuliani AR, Grappasonni I, Petrelli F, Ricciardi W, La Torre G, Sciacca S, Angelillo I, Bianco A, Nobile C, Gregorio P, Lupi S, Perlangeli V, Bonazzi C, Laviola F, Triassi M, Iorfida E, Montegrosso S, Rivosecchi P, Serra MC, Adorisio E, Gramiccia M, Mura I, Castiglia P, Romano G, Poli A, Tardivo S. Work-related injuries in young workers: an Italian multicentric epidemiological survey. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;42(01):69-75.

Agostinelli E, Belli F, Dalla Vedova L, Marra M, Crateri P, Arancia G. Hyperthermia enhances cytotoxicity of amine oxidase and spermine on drug-resistant LoVo colon adenocarcinoma cells. *International journal of oncology*. 2006;28(6):1543-1553.

Agostinelli E, Belli F, Molinari A, Condello M, Palmigiani P, Dalla Vedova L, Marra M, Seiler N, Arancia G. Toxicity of enzymatic oxidation products of spermine to human melanoma cells (M14): sensitization by heat and MDL 72527. *Biochimica et biophysica acta. Molecular cell research*. 2006;1763(10):1040-1050.

Agostinelli E, Dalla Vedova L, Belli F, Condello M, Arancia G, Seiler N. Sensitization of human colon adenocarcinoma cells (LoVo) to reactive oxygen species by a lysosomotropic compound. *International journal of oncology*. 2006;29(4):947-955.

Ajmone-Cat MA, Iosif R, Ekdahl CT, Kokaia Z, Minghetti L, Lindvall O. Prostaglandin E2 and BDNF levels in rat hippocampus are negatively correlated with status epilepticus severity: no impact on survival of seizure-generated neurons. *Neurobiology of disease*. 2006;23(1):23-35.

Alberti A, Corda U, Fuochi PG, Bortolin E, Calicchia A, Onori S. Studio degli effetti della luce sul segnale di fotoluminescenza stimolata (PSL) da spezie e erbe aromatiche irraggiate [abstract]. *Bollettino SIRR*. 2006;9(2 Suppl):8.

Allemani C, Sant M, De Angelis R, Marcos-Gragera R, Coebergh JW, EUROCARE Working Group. Hodgkin disease survival in Europe and the U.S. Prognostic significance of morphologic groups. *Cancer*. 2006;107(2):352-360.

Alleva E, Branchi I. NGF: a social molecule. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31(3):295-296.

Alleva E, Francia N, Pandolfi M, De Marinis AM, Chiarotti F, Santucci D. Organochlorine and heavy-metal contaminants in wild mammals and birds of the Urbino-Pesaro province, Italy: an analytic overview for potential bioindicators. *Archives of environmental contamination and toxicology*. 2006.

Aloisi F, Pujol-Borrell R. Lymphoid neogenesis in chronic inflammatory diseases. *Nature reviews. Immunology*. 2006;6(3):205-217.

Aloisi F. Strategie neuroprotettive per la sclerosi multipla. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(01):3-8.

Aloisi F. Strategie neuroprotettive per la sclerosi multipla. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(1):3-8.

Aloisio F, Filippini G, Antenucci P, Lepri E, Pezzotti G, Cacciò SM, Pozio E. Severe weight loss in lambs infected with *Giardia duodenalis* assemblage B. *Veterinary parasitology*. 2006;142(1-2):154-158.

Altavista P, Belli S, Binazzi A, Comba P, Mastrantonio M, Uccelli R, Vanacore N. Incremento della mortalità per malattia del motoneurone in Italia negli anni 1980-1999. *Epidemiologia e prevenzione*. 2006;30(2):108-113.

Altieri I, Censi F, Florida G, Lorenzetti S, Maranghi F, Menditto A, Patriarca M, Tait S, Mantovani A. Strategies for in vitro test batteries in reproductive/developmental toxicity (Eu integrated project reprotect): a toxicogenomic approach involving expression/regulation of androgen receptor genes [abstract]. *Reproductive toxicology*. 2006;22:263-264.

Amrani S, Harnafi H, Bouanani NEH, Aziz M, Serghini CH, Manfredini S, Besco E, Napolitano M, Bravo E. Hypolipidaemic activity of aqueous *Ocimum basilicum* extract in acute hyperlipidaemia induced by triton WR-1339 in rats and its antioxidant property. *Phytotherapy research*. 2006;20(12):1040-1045.

Anastasi E, Santangelo C, Matarrese P, Di Carlo MC, Di Lillo A, Scazzocchio B, D'Archivio M, Vecci E, Malorni W, Masella R, Perfetti R. Hepatocyte growth factor protects (HGF) pancreatic beta cell from fatty acid-induced apoptosis [abstract]. *Diabetologia*. 2006;49(Suppl 1):260-261.

Angelici MC, Giuliani C. Toxoplasma infection is a reporter of people life-style [abstract]. *Journal of eukaryotic microbiology*. 2006;54(2):28S.

Aniol K, Armstrong D, Averett T, Benaoum H, Bertin P, Burtin E, et al., Cusanno F, Frullani S, Garibaldi F, Urciuoli GM. Parity-violating electron scattering from  $^4\text{He}$  and the strange electric form factor of the nucleon. *Physical review letters*. 2006;96(2):022003/1-022003/5.

Antoccia A, Baldazzi G, Bello M, Bernardini D, Boccaccio P, Bollini D, De Notaristefani F, Garibaldi F, Hull G, Mazzi U, Moschini G, Muciaccio A, Navarra F, Orsolini Cencelli V, Pancaldi G, Pani R, Perrotta A, Riondato M, Rosato A, Sgura A, Tanzarella C, Uzunov N, Zuffa M. Preliminary study of metabolic radiotherapy with  $^{188}\text{Re}$  via small animal imaging. *Nuclear physics B*. 2006;150(Proc Suppl):411-416.

Antonelli F, Belli M, Campa A, Cuttone G, Dini V, Esposito G, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA. Cell killing and DNA DSB induction and repair in human fibroblasts irradiated with carbon ions. *LNS Activity Report*. 2006;232-235.

Antonelli F, Belli M, Campa A, Dini V, Esposito G, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA. Fibroblasti umani normali irradiati con ioni ferro accelerati a differenti energie: correlazione delle doppie rotture del DNA [abstract]. *Bollettino SIRR*. 2006;9(2 Suppl):55.

Antonelli F, Belli M, Cuttone G, Di Rosa F, Esposito G, Furusawa Y, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA. Permanenza del danno indotto nel DNA umano da ioni carbonio di diverse energie [abstract]. *Bollettino SIRR*. 2006;9(2 Suppl):34.

Antonelli F, Carbone MC, Pinto M, Amicarelli F, Balata M, Belli M, Cimini AM, Conti Devirgilis L, Ioannucci L, Nisi S, Saporita O, Satta L, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA. Possibili effetti adattivi della radiazione di fondo ambientale: l'esperimento "Silenzio cosmico" sui linfoblasti umani TK6 [abstract]. *Bollettino SIRR*. 2006;9(2 Suppl):39.

Apolone G, Mangano S, Compagnoni A, Negri E, Mosconi P, Mannino S, Villa M, Zuccaro P, Cancer Pain Outcome Research Study Group (CPOR SG). A multidisciplinary project to improve the quality of cancer pain management in Italy. Background, methods and preliminary results. *Journal of ambulatory care and management*. 2006;29(4):332-341.

Arcania S, Carattoli A, La Valle R, Cassone A, De Bernardis F. Use of 65 kDa mannoprotein gene primers in real time PCR identification of *Candida albicans* in biological samples. *Molecular and cellular probes*. 2006;20(5):263-268.

Arcieri R, Cioccia GP, Panei P, Quarto M, Di Nallo R, Marzi M, Piccioni M, Vella S. Stima della sopravvivenza in una popolazione italiana socialmente attiva colpita da infarto acuto del miocardio: periodo di osservazione 1994-2002 [abstract]. *Giornale italiano di cardiologia*. 2006;7(5 Suppl 1):40S-41S.

Arciola CR, Campoccia D, An YH, Baldassarri L, Pirini V, Donati ME, Pegreffì F, Montanaro L. Prevalence and antibiotic resistance of 15 minor staphylococcal species colonizing orthopedic implants. *International journal of artificial organs*. 2006;29(4):395-401.

Arciola CR, Campoccia D, Baldassarri L, Donati ME, Pirini V, Gamberini S, Montanaro L. Detection of biofilm formation in *Staphylococcus epidermidis* from implant infections. Comparison of a PCR-method that recognizes the presence of *ica* genes with two classic phenotypic methods. *Journal of biomedical materials research. Part A*. 2006;76(2):425-430.

Argentini C, Genovese D, Ferraro D, Giordano V, Giglio M, Craxi A, Stroffolini T, Di Stefano R, Rapicetta M. Bayesian coalescent inference of hepatitis C virus introduction from molecular sequences: the Camporeale model [abstract]. *Journal of clinical virology*. 2006;36(Suppl 2):S200.

Argentini C, Genovese D, Ferraro D, Giordano V, Giglio M, Taffon S, Craxi A, Stroffolini T, Di Stefano R, Rapicetta M. Bayesian coalescent inference of hepatitis C virus introduction from molecular sequences: the Camporeale model [abstract]. *Journal of hepatology*. 2006;44(2):S155.

Argentini C, Genovese D, Ferraro D, Giordano V, Giglio M, Taffon S, Dettori S, Di Stefano R, Rapicetta M. Studio della diffusione dell'epatite C attraverso la datazione filogenetica: il modello di Camporeale (città minore della Sicilia) [abstract]. 4. *Congresso nazionale della Società italiana di malattie infettive e tropicali (SIMIT). Abstracts*. 2006.

Arigliani R, Simeone C, D'Argenio P, Muraglia R, Ciofi Degli Atti ML. Sorveglianza della sindrome influenzale ed accettabilità della vaccinazione in pediatria di famiglia. *Medico e bambino*. 2006;8(5):329-331.

Ausiello CM, Cerquetti M, Fedele G, Spensieri F, Palazzo R, Nasso M, Frezza S, Mastrantonio P. Surface layer proteins from *Clostridium difficile* induce inflammatory and regulatory cytokines in human monocytes and dendritic cells. *Microbes and infection*. 2006;8:2640-2646.

Ausiello CM, Fedele G, Palazzo R, Spensieri F, Ciervo A, Cassone A. 60-kDa heat shock protein of *Chlamydia pneumoniae* promotes a T-helper1 immune response through IL-12/IL-23 production in monocyte-derived dendritic cells. *Microbes and infection*. 2006;8(3):714-720.

Ausiello CM, Palazzo R, Spensieri F, Fedele G, Lande R, Ciervo A, Fioroni G, Cassone A. 60-kDa heat shock protein of *Chlamydia pneumoniae* is a target of T-cell immune response. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*. 2006;19(3-4):136-140.

Ausiello CM, Palazzo R, Spensieri F, Urbani F, Massari M, Triebel F, Benagiano M, D'Elios MM, Del Prete G, Cassone A. Soluble CD30 and lymphocyte activation gene-3 (CD223), as potential serological markers of T helper-type cytokine response induced by acellular pertussis vaccine. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2006;19(1):97-104.

Baffone W, Casaroli A, Citterio B, Pierfelici L, Campana R, Vittoria E, Guaglianone E, Donelli G. *Campylobacter jejuni* loss of culturability in aqueous microcosms and ability to resuscitate in a mouse model. *International journal of food microbiology*. 2006;107(1):83-91.

Baldassarri L, Creti R, Recchia S, Imperi M, Facinelli B, Giovanetti E, Pataracchia M, Alfarone G, Orefici G. Therapeutic failures of antibiotics used to treat macrolide-susceptible *Streptococcus pyogenes* infections may be due to biofilm formation. *Journal of clinical microbiology*. 2006;44(8):2721-2727.

Baldassarri L, Creti R, Recchia S, Pataracchia M, Alfarone G, Orefici G, Campoccia D, Montanaro L, Arciola CR. Virulence factors in enterococcal infections of orthopedic devices. *International journal of artificial organs*. 2006;29(4):402-406.

Baldassarri L, Recchia S, Imperi M, Creti R, Alfarone G, Pataracchia M, Orefici G. Fibronectin binding protein genes and cell invasion ability of *Streptococcus pyogenes* isolated from different sources. *International congress series*. 2006;1289:243-245.

Baldi F, Mantovani A. Un nuovo database per la sicurezza alimentare: EDID - Endocrine disrupting chemicals - Diet Interactions Database. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(12):11-17.

Ballard TJ, Romito P, Lauria L, Vigiliano V, Caldora M, Mazzanti C, Verdecchia A. Self perceived health and mental health among women flight attendants. *Occupational and environmental medicine*. 2006;63(1):33-38.

Barile S, Medda E, Nisticò L, Bordignon V, Cordiali Fei P, Carducci M, Rainaldi A, Marinelli R, Bonifati C. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms increase the risk to develop psoriasis. *Experimental dermatology*. 2006;15(5):368-376.

Bartalini O, Bellini V, Bocquet J, Capogni M, Casano M, Castoldi M, Calvat P, D'Angelo A, Didelez J, Di Salvo R, Fantini A, Gervino G, Ghio FMA, Girolami B, Guidal M, Giusa A, Hourany E, Kunne R, Kouznetsov V, Lapik A, Levi Sandri P, Lleres A, Moricciani D, Mushkarenkov A, Nedorezov V, Nicoletti L, Perrin C, Rebreyend D, Renard F, Rudnev N, Russew T, Russo G, Schaerf C, Sperduto M, Sutura M, Turinge A. Neutron detection efficiency of BGO calorimeter at GRAAL. *Nuclear instruments*

*& methods in physics research section A-accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment.* 2006;562:85-91.

Bartolomei M, Bertocchi P, Antoniella E, Rodomonte A, Valvo L. Physico-chemical characterisation and intrinsic dissolution studies of a new hydrate form of diclofenac sodium: comparison with anhydrous form. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis.* 2006;40(5):1105-1113.

Bassetti M, Pizzorni C, Gradoni L, Del Bono V, Cutolo M, Viscoli C. Visceral leishmaniasis infection in a rheumatoid arthritis patient treated with adalimumab. *Rheumatology.* 2006;45(11):1446-1448.

Battisti A, Lovari S, Franco A, Di Egidio A, Tozzoli R, Caprioli A, Morabito S. Prevalence of *Escherichia coli* 0157 in lambs at slaughter in Rome, central Italy. *Epidemiology and infection.* 2006;134(2):415-419.

Belli M, Campa A, Dini V, Esposito G, Furusawa Y, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA. DNA fragmentation induced in human fibroblasts by accelerated (56)Fe ions of differing energies. *Radiation research.* 2006;165(6):713-720.

Benigni R, Bossa C. Structural alerts of mutagens and carcinogens. *Current computer-aided drug design.* 2006;2(2):1-19.

Benigni R, Bossa C. Structure-activity models of chemical carcinogens: state of the art, and new directions. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità.* 2006;42(02):118-126.

Benigni R, Giuliani A, Zbilut JP, Ellis SW, Allorge D. A signal analysis approach applied to the study of sequence structure and function of the proteins. *Current computer-aided drug design.* 2006;2(2):1-19.

Beraldi R, Pittoggi C, Sciamanna I, Mattei E, Spadafora C. Expression of LINE-1 retroposons is essential for murine preimplantation development. *Molecular reproduction and development.* 2006;73(3):279-287.

Bern C, Adler-Moore J, Berenguer J, Boelaert M, den Boer M, Davidson RN, Figueras C, Gradoni L, Kafetzis DA, Ritmeijer K, Rosenthal E, Royce C, Russo R, Sundar S, Alvar J. Liposomal amphotericin B for the treatment of visceral leishmaniasis. *Clinical infectious diseases.* 2006;43(7):917-924.

Bernardo A, Gasparini L, Ongini E, Minghetti L. Dynamic regulation of microglial functions by the non steroidal anti-inflammatory drug NCX 2216: implications for chronic treatments of neurodegenerative diseases. *Neurobiology of disease.* 2006;22(1):25-32.

Bernardo A, Minghetti L. PPAR- $\gamma$  agonists as regulators of microglial activation and brain inflammation. *Current pharmaceutical design.* 2006;12(1):93-109.

Bernasconi C, Volponi G, Bonadonna L. Comparison of three different media for the detection of *E. coli* and coliforms in water. *Water science and technology.* 2006;54(3):141-145.

Berry A, Capone F, Giorgio M, Pelicci PG, de Kloet ER, Alleva E, Minghetti L, Cirulli F. Deletion of the life span determinant P66(Shc) prevents age-dependent increases in emotionality and pain sensitivity in mice. *Experimental gerontology.* 2006;42(1-2):37-45.

Bertini A, Giordano A, Varesi P, Villa L, Mancini C, Carattoli A. First report of the carbapenem-hydrolyzing oxacillinase OXA-58 in *Acinetobacter baumannii* in Italy [letter]. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2006;50(6):2268-2269.

Bianco E, Marcucci F, Mele A, Spada E, Candido A, Chionne P, Madonna E, Cotichini R, Rapicetta M, Pulsoni A, Barbui AM, De Renzo A, Iannitto E, Liso V, Martino B, Montanaro M, Pagano L, Musto P.

High prevalence of hepatitis B virus infection in B-cell non-Hodgkin lymphoma [abstract]. *Journal of hepatology*. 2006;44(2):S168.

Bietta C, Binkin N, Bertozzi N, Perra A, De Giacomi G, Pirous F, Gallo T, Scardetta P, Sconza F, Trinito M. Abitudine al fumo: i dati delle 123 ASL dello studio "Passi". *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(01):i-iii.

Bigotti M, Caprioli A, Tozzi AE, Tazzari PL, Ricci F, Conte R, Carnicelli D, Procaccino MA, Minelli F, Ferretti A, Paglialonga F, Edefonti A, Rizzoni G. Shiga toxins present in the gut and in the polymorphonuclear leukocytes circulating in the blood of children with hemolytic-uremic syndrome. *Journal of clinical microbiology*. 2006;44(2):313-317.

Binetti L, Longo M, Scimonelli L, Costamagna FM. Gestione e sviluppo dell'Archivio preparati pericolosi. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;42(03):258-267.

Binetti R, Costamagna FM, Marcello I. Development of carcinogenicity classifications and evaluations: the case of formaldehyde. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;42(02):132-143.

Binkin N, Gruppo Argento. Il grado di dipendenza come indice della vulnerabilità degli anziani in occasione delle ondate di calore: qualche indicazione proveniente dallo studio argento. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(7-8):iii-iv.

Bizzoni L, Mazzucconi MG, Gentile M, Santoro C, Bernasconi S, Chiarotti F, Foà R, Mandelli F. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in the elderly: clinical course in 178 patients. *European journal of haematology*. 2006;76(3):210-216.

Bocca B, Alimonti A, Bomboi G, Giubilei F, Forte G. Alterations in the level of trace metals in Alzheimer's disease. *Trace elements and electrolytes*. 2006;23(4):270-276.

Bocca B, Alimonti A, Senofonte O, Pino A, Violante N, Petrucci F, Sancesario G, Forte G. Metal changes in CSF and peripheral compartments of parkinsonian patients. *Journal of the neurological sciences*. 2006;248:23-30.

Bocca B, Caimi S, Smichowski P, Gomez D, Caroli S. Monitoring Pt and Rh in urban aerosols from Buenos Aires, Argentina. *Science of the total environment*. 2006;358(1-3):255-264.

Bocca B, Forte G, Ronchi A, Gaggeri R, Alimonti A, Minoia C. Nickel quantification in serum by a validated SF-ICP-MS method: assessment of tentative reference values for an Italian population. *Rapid communications in mass spectrometry*. 2006;20(22):3289-3294.

Bogialli S, Bruno M, Curini R, Di Corcia A, Fanali C, Laganà A. Monitoring algal toxins in lake water by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Environmental science and technology*. 2006;40(9):2917-2923.

Boirivant M, Pallone F, Di Giacinto C, Fina D, Monteleone I, Marinaro M, Caruso R, Colantoni A, Palmieri G, Sanchez M, Strober W, MacDonald TT, Monteleone G. Inhibition of Smad7 with a specific antisense oligonucleotide facilitates TGF- $\beta$ 1-mediated suppression of colitis. *Gastroenterology*. 2006;131(6):1786-1798.

Bomboi G, Medda E, Bianchi V, Fagnani C, Sepe Monti M, Guidoni SV, D'Ippolito C, Stazi AV, Giubilei F. Genetic and environmental influence on cognitive abilities in a twin cohort [abstract]. *Neurological sciences*. 2006;27(Suppl):S239.

Bona R, Andreotti M, Buffa V, Leone P, Galluzzo CM, Amici R, Palmisano L, Mancini MG, Michelini Z, Di Santo R, Costi R, Roux A, Pommier Y, Marchand C, Vella S, Cara A. Development of human immunodeficiency virus vector-based, single-cycle assay for evaluation of anti-integrase compounds. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006;50(10):3407-3417.

Bonadonna L, Briancesco R. Igiene e sicurezza nelle palestre. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(11):3-6.

Bonadonna L, Briancesco R. Il buon senso non basta. *Sport e Medicina*. 2006;1(Gen-Feb):29-31.

Bonadonna L, Cataldo C, Coccia AM, Chiaretti G, Semproni M. Evaluation of the phenotypic characteristics of coliform bacteria recovered with two methods: the European drinking water directive reference method and the colilert 18/quantiflyer system. *World journal of microbiology & biotechnology*. 2006;22:629-634.

Bonadonna L, Filetici E, Nusca A, Paradiso R. Controlli ambientali sulla diffusione di sierotipi di Salmonella spp in acque fluviali. *Microbiologia medica*. 2006;21(4):311-314.

Bonadonna L, Lacchetti I, Paradiso R. Amebe a vita libera: metodi di analisi per i controlli di qualità di acque e biofilm. *Annali di igiene*. 2006;18:1999-206.

Bonadonna L, Nusca A, Paradiso R, Ottaviani M. Microbiologia del fiume Sarno. *Inquinamento*. 2006;78:44-49.

Bonsignore LT, Venerosi A, Chiarotti F, Alleva E, Cirulli F. Acute perinatal asphyxia at birth has long-term effects on behavioural arousal and maternal behaviour in lactating rats. *Behavioural brain research*. 2006;172(1):54-62.

Bonsignore MR, Palange P, Testa U, Huertas A, Antonucci R, Serra P, Bonsignore G. Circulating CD34+ cells are decreased in chronic obstructive pulmonary disease [abstract]. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2006;3:537-538.

Bordi F, Cametti C, Sennato S, Diociaiuti M. Direct evidence of multi-compartment aggregates in polyelectrolyte-charged liposome complexes. *Biophysical journal*. 2006;91(4):1513-1520.

Borsutzky S, Ebensen T, Link C, Becker PD, Fiorelli V, Cafaro A, Ensoli B, Guzmán CA. Efficient systemic and mucosal responses against the HIV-1 Tat protein by prime/boost vaccination using the lipopeptide MALP-2 as adjuvant. *Vaccine*. 2006;24(12):2049-2056.

Bortolin E, Griffin EB, Cruz-Zaragoza E, De Coste V, Onori S. Electron paramagnetic resonance detection of Mexican irradiated spices. *International journal of food science and technology*. 2006;41:375-382.

Bortolin E, Mangiacotti M, Chiaravalle A, Onori S. Ricostruzione della dose, con tecnica ESR, in carne bovina irradiata [abstract]. *Bollettino SIRR*. 2006;9(2).

Borzini P, Mazzucco L, Giampaolo A, Hassan HJ. Platelet gel - the Italian way: a call for procedure standardization and quality control [letter]. *Transfusion medicine*. 2006;16(4):303-304.

Boschini A, Longo B, Caselli F, Begnini M, De Maria C, Ansaldi F, Durando P, Icardi G, Rezza G. An outbreak of influenza in a residential drug-rehabilitation community. *Journal of medical virology*. 2006;78(9):1218-1222.

Bosnic S, Gradoni L, Khoury C, Maroli M. A review of leishmaniasis in Dalmatia (Croatia) and results from recent surveys on phlebotomine sandflies in three southern counties. *Acta tropica*. 2006;99(1):42-49.

Bossù E, Montinaro A, Lecce R, Farina A, Suppa E, Draisci G, Gostoli G. LC-MS determination of remifentanyl in maternal and neonatal plasma. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2006;42(3):367-371.

Bozac A, Berto E, Vasquez F, Grandi P, Caputo A, Manservigi R, Ensoli B, Marconi P. Expression of human immunodeficiency virus type 1 tat from a replication-deficient herpes simplex type 1 vector induces antigen-specific T cell responses. *Vaccine*. 2006;24(49-50):7148-7158.

Bozzetto L, Annunzi G, Patti L, Santangelo C, Giacco R, Di Marino L, De Natale C, Minerva V, Masella R, Riccardi G, Rivellese A. Nel diabete di tipo 2 l'adiponectina nel plasma e nel tessuto adiposo (MRNA) si riduce dopo un pasto ricco in grassi [abstract]. *Il diabete*. 2006;(1 suppl 1):22.

Bozzi M, Sciandra F, Ferri L, Torrerì P, Pavoni E, Petrucci TC, Giardina B, Brancaccio A. Concerted mutation of Phe residues belonging to the  $\beta$ -dystroglycan ectodomain strongly inhibits the interaction with  $\alpha$ -dystroglycan in vitro. *FEBS journal*. 2006;273:4929-4943.

Bracci L, Canini I, Venditti M, Spada M, Puzelli S, Donatelli I, Belardelli F, Proietti E. Type I IFN as a vaccine adjuvant for both systemic and mucosal vaccination against influenza virus. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 2):S2/56-S2/57.

Branca M, Ciotti M, Giorgi C, Santini D, Di Bonito L, Costa S, Benedetto A, Bonifacio D, Di Bonito P, Paba P, Accardi L, Syrjänen S, Favalli C, Syrjänen K, HPV-PathogenISS Study Group. Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and its tissue inhibitor (TIMP-2) are prognostic factors in cervical cancer, related to invasive disease but not to high-risk human papillomavirus (HPV) or virus persistence after treatment of CIN. *Anticancer research*. 2006;26(2B):1543-1556.

Branca M, Giorgi C, Ciotti M, Santini D, Di Bonito L, Costa S, Benedetto A, Bonifacio D, Di Bonito P, Paba P, Accardi L, Mariani L, Ruutu M, Favalli C, Syrjänen K, HPV-Pathogen ISS Study Group. Down-regulated nucleoside diphosphate kinase nm23-h1 expression is unrelated to high-risk human papillomavirus but associated with progression of cervical intraepithelial neoplasia and unfavourable prognosis in cervical cancer. *Journal of clinical pathology*. 2006;59(10):1044-1051.

Branca M, Giorgi C, Ciotti M, Santini D, Di Bonito L, Costa S, Benedetto A, Bonifacio D, Di Bonito P, Paba P, Accardi L, Mariani L, Ruutu M, Syrjänen S, Favalli C, Syrjänen K, HPV-PathogenISS Study Group. Over-expression of topoisomerase IIa is related to the grade of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and high-risk human papillomavirus (HPV), but does not predict prognosis in cervical cancer or HPV clearance after cone treatment. *International journal of gynecological pathology*. 2006;25(4):383-392.

Branca M, Giorgi C, Ciotti M, Santini D, Di Bonito L, Costa S, Benedetto A, Bonifacio D, Di Bonito P, Paba P, Accardi L, Mariani L, Ruutu M, Syrjänen S, Favalli C, Syrjänen K, HPV-PathogenISS Study Group. Upregulation of nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) is related to the grade of cervical intraepithelial neoplasia, but is not an independent predictor of high-risk human papillomavirus or disease outcome in cervical cancer. *International journal of gynecological pathology*. 2006;34(8):555-563.

Branca M, Giorgi C, Ciotti M, Santini D, Di Bonito L, Costa S, Benedetto A, Bonifacio D, Di Bonito P, Paba P, Accardi L, Mariani L, Ruutu M, Syrjänen S, Favalli C, Syrjänen K, HPV-PathogenISS Study Group. Upregulation of telomerase (hTERT) is related to the grade of cervical intraepithelial neoplasia but is not an independent predictor of high-risk human papillomavirus, virus persistence, or disease outcome in cervical cancer. *Diagnostic cytopathology*. 2006;34(11):739-747.

Branca M, Giorgi C, Ciotti M, Santini D, Di Bonito L, Costa S, Benedetto A, Bonifacio D, Di Bonito P, Paba P, Accardi L, Mariani L, Syrjänen S, Favalli C, Syrjänen K, HPV-Pathogen ISS Study Group.



Relationship of up-regulation of 67-kd laminin receptor to grade of cervical intraepithelial neoplasia and to high-risk HPV types and prognosis in cervical cancer. *Acta cytologica*. 2006;50(1):6-15.

Branca M, Giorgi C, Ciotti M, Santini D, Di Bonito L, Costa S, Benedetto A, Bonifacio D, Di Bonito P, Paba P, Accardi L, Mariani L, Syrjänen S, Favalli C, Syrjänen K, HPV-PathogenISS Study Group. Down-regulation of E-cadherin is closely associated with progression of cervical intraepithelial neoplasia (CIN), but not with high-risk human papillomavirus (HPV) or disease outcome in cervical cancer. *European journal of gynaecological oncology*. 2006;27(3):215-223.

Branca M, Giorgi C, Santini D, Di Bonito L, Ciotti M, Benedetto A, Paba P, Costa S, Bonifacio D, Di Bonito P, Accardi L, Favalli C, Syrjänen K, HPV-Pathogeni ISS Study Group. Aberrant expression of VEGF-C is related to grade of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and high risk HPV, but does not predict virus clearance after treatment of CIN or prognosis of cervical cancer. *Journal of clinical pathology*. 2006;59(1):40-47.

Branchi I, Alleva E. Communal nesting, an early social enrichment, increases the adult anxiety-like response and shapes the role of social context in modulating the emotional behavior. *Behavioural brain research*. 2006;172(2):299-306.

Branchi I, D'Andrea I, Fiore M, Di Fausto V, Aloe L, Alleva E. Early social enrichment shapes social behavior and nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor levels in the adult mouse brain. *Biological psychiatry*. 2006;60(7):690-696.

Branchi I, D'Andrea I, Sietzema J, Fiore M, Di Fausto V, Aloe L, Alleva E. Early social enrichment augments adult hippocampal BDNF levels and survival of BRDU-positive cells while increasing anxiety- and "depression"-like behavior. *Journal of neuroscience research*. 2006;83(6):965-973.

Branchi I, Ricceri L. Scoring learning and memory in developing rodents. *Current protocols in toxicology*. 2006;(Suppl 27):13.11.1-13.11.14.

Bravo E, Napolitano M, Lopez Soldado I, Valeri M, Botham KM, Stefanutti C. Hypercholesterolaemia alters the responses of the plasma lipid profile and inflammatory markers to supplementation of the diet with n-3 polyunsaturated fatty acids from fish oil. *European journal of clinical investigation*. 2006;36(11):788-795.

Brera C, Catano CF, De Santis B, Debegnach F, De Giacomo M, Pannunzi E, Miraglia M. Effect of industrial processing on the distribution of aflatoxins and zearalenone in corn-milling fractions. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2006;54(14):5014-5019.

Brera C, Grossi S, Debegnach F, De Santis B, Minardi V, Miraglia M. Proficiency testing as a tool for implementing internal quality control: the case of ochratoxin A in cocoa powder. *Accreditation and quality assurance*. 2006;11:349-355.

Briguori C, Reimers B, Sarais C, Napodano M, Pascotto P, Azzarello G, Bregni M, Porcellini A, Vinante O, Zanco P, Peschle C, Condorelli G, Colombo A. Direct intramyocardial percutaneous delivery of autologous bone marrow in patients with refractory myocardial angina. *American heart journal*. 2006;151(3):674-680.

Briguori C, Testa U, Colombo A, Petrucci E, Condorelli G, Airoidi F, Peschle C, Condorelli G. Relation of various plasma growth factor levels in patients with stable angina pectoris and total occlusion of a coronary artery to the degree of coronary collaterals. *American journal of cardiology*. 2006;97(4):472-476.

Brindicci G, Picciarelli C, Fumarola L, Carbonara S, Stano F, Ciraci E, Gramiccia M, Sannella AR, Milella M, De Vito D, Monno R, Monno L. Amoebic hepatic abscesses in an HIV-positive patient. *AIDS patient care and STDs*. 2006;20(9):606-610.

Brinig MM, Cummings C A, Sanden G N, Stefanelli P, Lawrence A, Relman DA. Significant gene order and expression differences in *Bordetella pertussis* despite limited gene content variation. *Journal of bacteriology*. 2006;188(7):2375-2382.

Bronzetti E, Artico M, Pompili E, Felici L, Stringaro A, Bosco S, Magliulo G, Colone M, Arancia G, Vitale M, Fumagalli F. Neurotrophins and neurotransmitters in human palatine tonsils: an immunohistochemical and RT-PCR analysis. *International journal of molecular medicine*. 2006;18(1):49-58.

Bruni B, Pacella A, Mazziotti Tagliani S, Gianfagna A, Paoletti L. Nature and extent of the exposure to fibrous amphiboles in Biancavilla. *The science of the total environment*. 2006;370:9-16.

Bruni R, Conti I, Villano U, Giuseppetti R, Palmieri G, Rapicetta M. Different mechanisms are involved in N-myc2 activation in WHV hepatocarcinogenesis [abstract]. *Journal of clinical virology*. 2006;36(2 Suppl):S176.

Bruni R, Conti I, Villano U, Giuseppetti R, Palmieri G, Rapicetta M. Lack of WHV integration nearby N-myc2 and in the downstream b3n and win loci in a considerable fraction of liver tumors with activated N-myc2 from naturally infected wild woodchucks. *Virology*. 2006;345(1):258-269.

Bruno C, Comba P, Zona A. Adverse health effects of fluoro-edenitic fibres: epidemiologic evidence and public health priorities. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1076:778-783.

Bruno T, De Nicola F, Iezzi S, Lecis D, D'Angelo C, Di Padova M, Corbi N, Dimiziani L, Zannini L, Jekimovs C, Scarsella M, Porrello A, Chersi A, Crescenzi M, Leonetti C, Khanna KK, Floridi A, Passananti C, Delia D, Fanciulli M. Che-1 phosphorylation by ATM/ATR and Chk2 kinases activates p53 transcription and the G2/M checkpoint. *Cancer cell*. 2006;10(6):473-486.

Bucciardini R, Murri R, Guarinieri M, Starace F, Martini M, Vatrella A, Cafaro L, Fantoni M, Grisetti R, d'Arminio Monforte A, Fragola V, Arcieri R, Del Borgo C, Tramarin A, Massella M, Lorenzetti D, Vella S. ISSQoL: a new questionnaire for evaluating the quality of life of people living with HIV in the HAART era. *Quality of Life Research*. 2006;15(3):377-390.

Buffa V, Negri D, Leone P, Bona R, Borghi M, Bacigalupo I, Carlei D, Sgadari C, Ensoli B, Cara A. A single administration of lentiviral vectors expressing either full-length human immunodeficiency virus 1 (HIV-1)HXB2 Rev/Env or codon-optimized HIV-1JR-FL gp120 generates durable immune responses in mice. *Journal of general virology*. 2006;87(Pt 6):1625-1634.

Buratti FM, Leoni C, Testai E. Foetal and adult human CYP3A isoforms in the bioactivation of organophosphorothionate insecticides. *Toxicology letters*. 2006;167(3):245-255.

Busani L, Boccia D, Caprioli A, Ruggeri FM, Morabito S, Minelli F, Lana S, Rizzoni G, Giofrè F, Mazzeo M, Tozzi AE. Public health implications of a case of haemolytic-uraemic syndrome associated with a concomitant outbreak of mild gastroenteritis in a small rural community. *Epidemiology and infection*. 2006;134(2):407-413.

Busani L, Caprioli A, Macrì A, Mantovani A, Scavia GSGM, Seimenis A. Multidisciplinary collaboration in veterinary public health. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;42(04):397-400.

Busani L, Scavia G, Luzzi I, Caprioli A. Laboratory surveillance for prevention and control of foodborne zoonoses. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;42(04):401-404.

Cafaro A, Fanales BE, Moretti S, Fiorelli V, Pavone Cossut MR, Tripiciano A, Ferrantelli F, Olivieri E, Nappi F, Macchia I, Monini P, Ensoli B. Native Tat preferentially enters dendritic cells inducing tumor necrosis factor- $\alpha$  mediated Th1-polarized maturation and immune responses in monkeys and humans [abstract]. *Antiviral therapy*. 2006;11(Suppl 2):83.

Cagiola M, Severi G, Menichelli M, Forti K, Petrucci P, Macri A, Pasquali P. In vitro down regulation of proinflammatory cytokines induced by LPS tolerance in pig CD14<sup>+</sup> cells. *Veterinary immunology and immunopathology*. 2006;112(3-4):316-320.

Calcabrini A, Garcia-Martinez JM, Gonzalez L, Julian Tendero M, Agullo Ortuno MT, Crateri P, Lopez-Rivas A, Arancia G, Gonzales-Porque P, Martin-Pérez J. Inhibition of proliferation and induction of apoptosis in human breast cancer cells by lauryl gallate. *Carcinogenesis*. 2006;27(8):1699-1712.

Calcagnini G, Bartolini P, Censi F, Triventi M, Strano S, Mastrantonio F. Chronic disease management and home telehealth: the laboratory without boundaries leads the way. *European clinical laboratory*. 2006;(Oct):12-13.

Calcagnini G, Censi F, Floris M, Pignalberi C, Ricci R, Biancalana G, Bartolini P, Santini M. Evaluation of electromagnetic interference of GSM mobile phones with pacemakers featuring remote monitoring functions. *Pacing and clinical electrophysiology*. 2006;29(4):380-385.

Calcagnini G, Censi F, Michelucci A, Bartolini P. Descriptors of wavefront propagation. Endocardial mapping of atrial fibrillation with basket catheter. *IEEE engineering in medicine and biology magazine*. 2006;25(6):71-78.

Calcagnini G, Floris M, Censi F, Cianfanelli P, Scavino G, Bartolini P. Electromagnetic interference with infusion pumps from GSM mobile phones. *Health physics*. 2006;90(4):357-360.

Calhoun F, Attilia ML, Spagnolo PA, Rotondo C, Mancinelli R, Ceccanti M. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism and the study of fetal alcohol spectrum disorders. The International Consortium. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;42(01):4-7.

Calicchia MC. Tesoro italiano di bioetica. Presentazione. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità - Strumenti di Riferimento*. 2006;06(S3):ix-x.

Calogero A, Pavoni E, Gramaglia T, D'Amati G, Ragona G, Brancaccio A, Petrucci TC. Altered expression of alpha-dystroglycan subunit in human gliomas. *Cancer biology & therapy*. 2006;5(4):441-448.

Calzolari A, Raggi C, Deaglio S, Sposi NM, Stafnes M, Fecchi K, Parolini I, Malavasi F, Peschle C, Sargiacomo M, Testa U. Tfr2 localizes in lipid raft domains and is released in exosomes to activate signal transduction along the MAPK pathway. *Journal of cell science*. 2006;119(Pt 21):4486-4498.

Camilli R, Pettini E, Del Grosso M, Pozzi G, Pantosti A, Oggioni MR. Zinc metalloproteinase genes in clinical isolates of streptococcus pneumoniae: association of the full array with a clonal cluster comprising serotypes 8 and 11A. *Microbiology*. 2006;152(Pt 2):313-321.

Camoni L, Borghi V, Salfa MC, Longo B, Suligo B. L'utilizzo di due fonti di dati diverse nella descrizione dell'epidemia da HIV nella provincia di Modena. *Epidemiologia e prevenzione*. 2006;30(4-5):263-268.

Camoni L, Regine V, Nicoletti G, Canuzzi P, Magliocchetti N, Suligo B. Stabile ruolo della tossicodipendenza nella diffusione dell'HIV in Italia [abstract]. *Giornale italiano di malattie infettive*. 2006;12:188.

Campa A, Alloni D, Ballarini F, Belli M, Esposito G, Friedland W, Liotta M, Ottolenghi M, Paretzke H. Modellizzazione della frammentazione del DNA indotta in fibroblasti umani da ioni Fe-56. [abstract]. *Bollettino SIRR*. 2006;9(2 Suppl):57.

Campa A, Ballarini F, Belli M, Cherubini R, Dini V, Esposito G, Friedland W, Gerardi S, Molinelli S, Ottolenghi A, Paretzke H, Simone G, Tabocchini MA. DNA DSB induced in human cells by charged particles and gamma rays: Experimental results and theoretical approaches. *Int. J. Radiat. Biol.* 2006;81(11):841-854.

Campa A, Giansanti A, Mukamel D, Ruffo S. Dynamics and thermodynamics of rotators interacting with both long and short range couplings. *Physica A: Statistical mechanics and its applications*. 2006;365:120-127.

Campa A, Ruffo S. Microcanonical solution of the mean-field  $\phi^4$  model: comparison with time averages at finite size. *Physica A*. 2006;369:517-528.

Campitelli L, Beneduce F, Calzoletti L, Donatelli I. Il vaccino pandemico: problemi e nuove strategie di produzione. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(7-8):21-24.

Campitelli L, Ciccozzi M, Salemi M, Taglia F, Boros S, Donatelli I, Rezza G. H5N1 Influenza virus evolution: a comparison of different epidemics in birds and humans (1997 to 2004). *Journal of general virology*. 2006;87(pt 4):955-960.

Campoccia D, Baldassarri L, An YH, Pirini V, Gamberini S, Pegreff F, Montanaro L, Arciola CR, Kang QK. Automated ribotyping to distinguish the different nonSAU/nonSEP staphylococcal emerging pathogens in orthopaedic implant infections. *International journal of artificial organs*. 2006;29(4):421-429.

Cantafora A, Rivabene R. Colesterolo e colesterolemia: dieta o terapia? *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(5):11-15.

Capone I, Rozera C, Ferrantini M, Belardelli F. FaBioCell: un laboratorio per la produzione di farmaci cellulari e vaccini terapeutici. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(9):11-13.

Caprari P, Tarzia A, Caforio MP, Salvati A. Haematological rare diseases: the case of hereditary spherocytosis [abstract]. *Biochimica clinica*. 2006;30(4):317.

Caprari P, Tarzia A, Cianciulli P, Mojoli G, Mannella E, Martorana MC. L'anemia falciforme: valutazione dei fattori di rischio e studio di parametri reologici [abstract]. *Biochimica clinica*. 2006;30(4):320.

Carattoli A, Miriagou V, Bertini A, Loli A, Colinon C, Villa L, Whichard JM, Rossolini GM. Replicon typing of plasmids encoding resistance to newer  $\beta$ -lactams. *Emerging infectious diseases*. 2006;12(7):1145-1148.

Carbone P, Giordano F, Nori F, Mantovani A, Taruscio D, Lauria L, Figà Talamanca I. Cryptorchidism and hypospadias in the Sicilian district of Ragusa and the use of pesticides. *Reproductive toxicology*. 2006;22(1):8-12.

Cardini F, Wade C, Regalia AL, Gui S, Li W, Raschetti R, Kronenberg F. Clinical research in traditional medicine: priorities and methods. *Complementary therapies in medicine*. 2006;14(4):282-287.

Caroli S. La chimica polare nel Programma nazionale di ricerche in Antartide. Il contributo dell'Istituto Superiore di Sanità. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(3):8.

Carpinelli G, Bucci B, D'Agnano I, Canese R, Caroli F, Raus L, Brunetti E, Giannarelli D, Podo F, Carapella CM. Gemcitabine treatment of experimental C6 glioma: the effects on cell cycle and apoptotic rate. *Anticancer research*. 2006;26(4B):3017-3024.

Carta A, Ferrigno L, Leaci R, Areti K, Zola E, Gomasasca S. Long-term outcome after conservative treatment of indirect traumatic optic neuropathy. *European journal of ophthalmology*. 2006;16(6):847-850.

Carta C, Moretti S, Passeri L, Barbi F, Avenia N, Cavaliere A, Monacelli M, Macchiarulo A, Santeusano F, Tartaglia M, Puxeddu E. Genotyping of an Italian papillary thyroid carcinoma cohort revealed high prevalence of BRAF mutations, absence of RAS mutations and allowed the detection of a new mutation of BRAF oncoprotein (BRAF(V599Ins)). *Clinical endocrinology*. 2006;64(1):105-109.

Carta C, Pantaleoni F, Bocchinfuso G, Stella L, Vasta I, Sarkozy A, Digilio C, Palleschi A, Pizzuti A, Grammatico P, Zampino G, Dallapiccola B, Gelb BD, Tartaglia M. Germline missense mutations affecting KRAS isoform B are associated with a severe Noonan syndrome phenotype. *American journal of human genetics*. 2006;79(1):129-135.

Carta MG, Hardoy MC, Cadeddu M, Murru A, Campus A, Morosini P, Gamma A, Angst J. The accuracy of the Italian version of the Hypomania Checklist (HCL-32) for the screening of bipolar disorders and comparison with the Mood Disorder Questionnaire (MDQ) in a clinical sample. *Clinical practice and epidemiology in mental health*. 2006;2:2.

Cascio A, Calattini S, Colomba C, Scalomogna C, Galazzi M, Pizzuto M, Camilli R, Gramiccia M, Titone L, Corbellino M, Antinori S. Polymerase chain reaction in the diagnosis and prognosis of Mediterranean visceral leishmaniasis in immunocompetent children. *Pediatrics*. 2006;109(2):e27.

Casoli C, Pilotti E, Perno CF, Balestra E, Polverini E, Cassone A, Conti S, Magliani W, Polonelli L. A killer mimotope with therapeutic activity against AIDS-related opportunistic micro-organisms inhibits ex-vivo HIV-1 replication. *AIDS*. 2006;20(7):975-980.

Casorelli I, Tenedini E, Tagliafico E, Blasi MF, Giuliani A, Crescenzi M, Pelosi E, Testa U, Peschle C, Mele L, Diverio D, Breccia M, Lo-Coco F, Ferrari S, Bignami M. Identification of a molecular signature for leukemic promyelocytes and their normal counterparts: focus on DNA repair genes. *Leukemia*. 2006;20(11):978-1988.

Cassone A, Torosantucci A. Opportunistic fungi and fungal infections: the challenge of a single, general antifungal vaccine. *Expert review of vaccines*. 2006;5(6):859-867.

Cassone A. Influenza aviaria e pandemia: arriverà mai un'altra "spagnola"? *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(7-8):3-4.

Castaldello A, Brocca Cofano E, Voltan R, Triulzi C, Altavilla G, Laus M, Sparnacci K, Ballestri M, Tondelli L, Fortini C, Gavioli R, Ensoli B, Caputo A. DNA prime and protein boost immunization with innovative polymeric cationic coreshell nanoparticles elicits broad immune responses and strongly enhance cellular responses of HIV-1 tat DNA vaccination. *Vaccine*. 2006;24(29-30):5655-5669.

Castrucci P, Scarselli M, De Crescenzi M, Diociaiuti M, Chaudhari PS, Balasubramanian C, Bhawe TM, Bhoraskar S. Silicon nanotubes: synthesis and characterization. *Thin solid films*. 2006;508:226-230.

Castrucci P, Tombolini F, Scarselli M, Speiser E, Del Gobbo S, Richter W, De Crescenzi M, Diociaiuti M, Gatto E, Venanzi M. Large photocurrent generation in multiwall carbon nanotubes. *Applied physics letters*. 2006;89:253107-1/3.

Casulli A, Gomez Morales MA, Gallinella B, Turchetto L, Pozio E. 2-Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin improves the effectiveness of albendazole against encapsulated larvae of *Trichinella spiralis* in a murine model. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2006;58(4):886-890.

Cawthorne A, Galetta P, Massari M, Dionisi AM, Filetici E, Luzzi I. Salmonella typhimurium DT 104, Italy [letter]. *Emerging infectious diseases*. 2006;12(8):1289.

Ceccacci F, Cruciani O, Diociaiuti M, Formisano G, Galantini L, Lindner W, Mancini G, Villani C. Diastereomeric cinchona based surfactants: features and chirality expression of their aggregates. *Tetrahedron: asymmetry*. 2006;17:1603-1608.

Censi F, Calcagnini G, D'Alessandro M, Triventi M, Bartolini P. Comparison of alignment algorithms for P-wave coherent averaging. *Computers in cardiology*. 2006;33:921-924.

Censi F, Calcagnini G, Ricci C, Ricci RP, Santini M, Bartolini P. Time-domain and morphological descriptors of paced and spontaneous p-waves in patients prone to atrial fibrillation. *Computers in cardiology*. 2006;33:941-944.

Cerquetti M, Cardines R, Giufrè M, Castella A, Reborà M, Mastrantonio P, Ciofi Degli Atti ML. Detection of six copies of the capsulation b Locus in a *Haemophilus influenzae* type b strain isolated from a splenectomized patient with fulminant septic shock. *Journal of clinical microbiology*. 2006;44(2):640-642.

Cerquetti M, Cardines R, Giufrè M, Sofia T, D'Ambrosio F, Mastrantonio P, Ciofi Degli Atti ML. Genetic diversity of invasive strains of *Haemophilus influenzae* type b before and after introduction of the conjugate vaccine in Italy. *Clinical infectious diseases*. 2006;43(3):317-319.

Cerulli N, Campanella L, Grossi R, Politi L, Scandurra R, Soda G, Gallo F, Damiani S, Alimonti A, Petrucci F, Caroli S. Determination of Cd, Cu, Pb and Zn in neoplastic kidneys and in renal tissue of fetuses, newborns and corpses. *Journal of trace elements in medicine and biology*. 2006;20(3):171-179.

Chimenti F, Bolasco A, Manna F, Secci D, Chimenti P, Granese A, Befani O, Turini P, Cirilli R, La Torre F, Alcaro S, Ortuso F, Langer T. Synthesis, biological evaluation and 3D-QSAR of 1,3,5-trisubstituted-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole derivatives as potent and highly selective monoamine oxidase A inhibitors. *Current medicinal chemistry*. 2006;13(12):1411-1428.

Chougnat C, Gessani S. Role of gp 120 in dendritic cell dysfunction in HIV infection. *Journal of leukocyte biology*. 2006;80(5):994-1000.

Ciaffoni F, Tatti M, Boe A, Salvioli RM, Fluharty A, Sonnino S, Vaccaro AM. Saposin B binds and transfers phospholipids. *Journal of lipid research*. 2006;47(5):1045-1053.

Cianfrani C, Cisbani E, Orlandi G, Frullani S, Picardi L, Ronsivalle C. F-18 production with the TOP linac injector. *Nuclear instruments & methods in physics research section A-accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment*. 2006;562:1060-1063.

Cianfrani C, Cisbani E, Orlandi G, Frullani S, Picardi L, Ronsivalle C. Status of the TOP linac project. *Nuclear instruments & methods in physics research section A-accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment*. 2006;562:1029-1032.

Ciaralli F, Rovetta S, Rebella V, Borgia P, Molino N, Chini F, Zuccaro P, Panà A, Gruppo di studio MMG. Intervento motivazionale del medico di medicina generale nel processo di disassuefazione dal fumo di tabacco. *Igiene e sanità pubblica*. 2006;62(6):653-664.

Ciccaglione AR, Marcantonio C, Bruni R, Tritarelli E, Costantino A, Tataseo P, Rapicetta M. Microarray analysis of liver cells containing a full-length hepatitis C virus replicon [abstract]. 6. *National congress of the Italian Society of Virology (SIV). Abstracts*. 2006;35.

Ciccaglione AR, Stellacci E, Marcantonio C, Muto V, Marsili G, Rapicetta M, Battistini A. Repression of interferon regulatory factor 1 by hepatitis C virus core protein results in inhibition of antiviral and immunomodulatory genes [abstract]. *Journal of clinical virology*. 2006;36(2 Suppl):S115.

Ciccaglione AR, Stellacci E, Marcantonio C, Muto V, Marsili G, Rapicetta M, Battistini A. Repression of interferon regulatory factor 1 by hepatitis C virus core protein results in inhibition of antiviral and immunomodulatory interferon-stimulated genes [abstract]. 6. *National congress of the Italian Society of Virology (SIV). Abstracts*. 2006;40.

Ciccozzi M, Campitelli L, Rezza G. Influenza aviaria: epidemiologia ed evoluzione di H5N1. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(7-8):9-11.

Ciceroni L, Pinto A, Ciarrocchi S, Ciervo A. Current knowledge of rickettsial diseases in Italy. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1078:143-149.

Ciervo A, Mattei R, Cassone A. Melioidosis in an Italian tourist injured by the Tsunami in Thailand [letter]. *Journal of chemotherapy*. 2006;18(4):443-444.

Ciervo A, Simeoni J, Khoury C, Mancini F, Ciceroni L. Spotted fever group rickettsiae in Ixodes ricinus and Haemaphysalis punctata ticks in Italy. *European journal of inflammation*. 2006;4(3):177-180.

Ciofi Degli Atti ML, Ferro A, Franco E, Grilli G, Guarino A, Iannazzo S, Pavan A, Pizzuti R, Pompa MG, Gruppo interregionale malattie infettive e vaccinazioni. Stato di avanzamento del Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(4):i-ii.

Ciofi Degli Atti ML, Filia A, Massari M, Pizzuti R, Nicoletti L, D'Argenzio A, de Campora E, Marchi A, Lombardo A, Salmaso S, SPES study group. Assessment of measles incidence, measles-related complications and hospitalisations during an outbreak in a southern Italian region. *Vaccine*. 2006;24:1332-1338.

Ciofi Degli Atti ML, Filia A, Verteramo R, Iannazzo F, Curtale F, Masini L, De Santis M, Pompa MG. First cases of rubella infection during pregnancy detected by new reporting system in Italy. *Euro surveillance*. 2006;11(3):060323.

Ciofi Degli Atti ML, Massari M, Bella A, Boccia D, Filia A, Salmaso S, SPES study group. Clinical, social, and relational determinants of pediatric ambulatory drug prescriptions due to respiratory tract infections in Italy. *European journal of clinical pharmacology*. 2006;62(12):1055-1064.

Ciofi Degli Atti ML, Massari M, Filia A, Bella A, Salmaso S, Gruppo di coordinamento SPES. La rete SPES a distanza di cinque anni: risultati ed impatto di sanità pubblica. *Medico e bambino*. 2006;2:97-102.

Ciofi Degli Atti ML, Rizzo C, Pompa MG, Salmaso S, Greco D. How prepared is Europe for pandemic influenza? [letter]. *The Lancet*. 2006;368(9529):24-25.

Ciofi Degli Atti ML, Salmaso S, Ferro A, Franco E, Grilli G, Guarino A, Iannazzo S, Pavan A, Pizzuti R, Pompa MG, Gruppo interregionale malattie infettive e vaccinazioni. Stato di avanzamento del Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita [proceedings]. *Italian journal of pediatrics*. 2006;32(Suppl 1):58-60.

Ciofi Degli Atti ML, Salmaso S. Numeri da non sottovalutare. *VaccinAzione*. 2006;7:2-3.

Cirilli R, Ferretti R, Gallinella B, La Torre F, Mai A, Rotili D. Analytical and semipreparative high performance liquid chromatography separation of stereoisomers of novel 3,4-dihydropyrimidin-4(3H)-one derivatives on the immobilised amylose-based Chiralpak IA chiral stationary phase. *Journal of separation science*. 2006;29:1399-1406.

Cirilli R, Orlando V, Ferretti R, Turchetto L, Silvestri R, De Martino G, La Torre F. Direct HPLC enantioseparation of chiral aptazepine derivatives on coated and immobilized polysaccharide-based chiral stationary phases. *Chirality*. 2006;18(8):621-632.

Cirilli R, Simonelli A, Ferretti R, Bolasco A, Chimenti P, Secci D, Maccioni E, La Torre F. Analytical and semipreparative high performance liquid chromatography enantioseparation of new substituted 1-thiocarbamoyl-3,5-diaryl-4,5-dihydro-(1H)-pyrazoles on polysaccharide-based chiral stationary phases in normal-phase, polar organic and reversed-phase conditions. *Journal of chromatography A*. 2006;1101(1-2):198-203.

Cirulli F, Capone F, Francia N, Pietropaolo S, Alleva E. Age-related changes in social behaviour: a study on agonistic interactions of 26-months-old CD-1 mice [abstract]. *FENS Forum Abstracts*. 2006;3.

Cittadini A, Monti MG, Iaccarino G, Di Rella F, Tschlis PN, Di Gianni A, Strömer H, Sorriento D, Peschle C, Trimarco B, Saccà L, Condorelli G. Adenoviral gene transfer of Akt enhances myocardial contractility and intracellular calcium handling. *Gene therapy*. 2006;13(1):8-19.

Clerico A, Cappelli C, Ragni G, Caroli S, De Ioris MA, Sordi A, Petrucci F, Bocca B, Alimonti A. Evaluation of carboplatin pharmacokinetics in pediatric oncology by means of inductively coupled plasma mass spectrometry. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;42(04):461-468.

Coccia EM, Uzé G, Pellegrini S. Negative regulation of type I interferon signaling: facts and mechanisms. *Cellular and molecular biology*. 2006;52(1):77-87.

Coecke S, Ahr H, Blaauboer B, Bremer S, Casati S, Castell J, Combes R, et al., Meneguz A, Testai E. Metabolism: a bottleneck in in vitro toxicological test development. The report and recommendations of ECVAM workshop 54. *Alternatives to laboratory animals: ATLA*. 2006;34(1):49-84.

Colitti S, Cristofori M, Casaccia V, Bella A, Perra A, Binkin N, Gruppo Epidemiologia in Azione. Vetus a Orvieto un'indagine sulla qualità della vita delle persone con più di 64 anni nel comune di Orvieto. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(11):iii-iv.

Collins SJ, Sanchez-Juan P, Masters Colin L, Klug G, van Duijn CM, Poleggi A, Pocchiari M, Almonti S, Cuadrado Corrales N, de Pedro Cuesta J, Budka H, Gelpi E, Glatzel M, Tolnay M, Hwer E, Zerr I, Heinemann U, Kretschmar HA, Jansen GH, Olsen E, Mitrova E, Alperovitch A, Brandel JP, Mackenzie J, Murray K, Will RG. Determinants of diagnostic investigation sensitivities across the clinical spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jacob disease. *Brain*. 2006;129(Pt 9):2278-2287.



Colonna M, Grande E, Jonasson JG, EUROCARE Working Group. Variation in relative survival of thyroid cancers in Europe: results from the analysis on 21 countries over the period 1983-1994 (EUROCARE-3 study). *European journal of cancer*. 2006;42:2598-2608.

Columba Cabezas S, Griguoli M, Rosicarelli B, Magliozzi R, Ria F, Serafini B, Aloisi F. Suppression of established experimental autoimmune encephalomyelitis and formation of meningeal lymphoid follicles by lymphotoxin  $\beta$  receptor-Ig fusion protein. *Journal of neuroimmunology*. 2006;179(1-2):76-86.

Comba P, Pasetto R. Precautionary principle: scientific evidence and public health action. *European journal of oncology*. 2006;11(3):153-156.

Condello M, Meschini S, Marra M, Arancia G. Effetto dell'estratto vegetale Voacamina sulla modulazione dell'attività citotossica della Doxorubicina su cellule tumorali farmaco-resistenti. *Lettere GIC*. 2006;15(1):23-30.

Coppola S, Narciso L, Feccia T, Bonci D, Calabrò L, Morsilli O, Gabbianelli M, De Maria R, Testa U, Peschle C. Enforced expression of KDR receptor promotes proliferation, survival and megakaryocytic differentiation of TF1 progenitor cell line. *Cell death and differentiation*. 2006;13(1):61-74.

Costabile E, Arceri R, Vella S. Il ruolo istituzionale del Dipartimento del farmaco all'Istituto Superiore di Sanità. *Quaderni della SIF*. 2006;2(6):8-9.

Costabile G, Annunzi G, Di Marino L, Patti L, Costabile G, Santangelo C, Masella R, Giacco R, Riccardi G, Rivellese A. Effetti di due diete ricche in grassi saturi o monoinsaturi su insulino-resistenza e lipemia postprandiale in pazienti con diabete di tipo 2 [abstract]. *Il diabete*. 2006;(1 suppl 1):23.

Costantini G, Carota M, Maccioni G, Giansanti D. Classification of sit-to-stand locomotion task based on spectral analysis of waveforms generated by accelerometric transducer. *Electronics letters*. 2006;42(3):147-148.

Coticchio G, De Santis L, Rossi G, Borini A, Albertini D, Scaravelli G, Alecci C, Bianchi V, Nottola S, Cecconi S. Sucrose concentration influences the rate of human oocytes with normal spindle and chromosome configurations after slow-cooling cryopreservation. *Human reproduction*. 2006;21(7):1771-1776.

Crebelli R. L'approccio dell'autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA) per la valutazione dei cancerogeni genotossici. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(4):11-15.

Crebelli R. Towards a harmonized approach for risk assessment of genotoxic carcinogens in the European Union. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;42(02):127-131.

Crestini A, Napolitano M, Piscopo P, Confaloni A, Bravo E. Changes in cholesterol metabolism are associated with PS1 and PS2 gene regulation in SK-N-BE. *Journal of molecular neuroscience*. 2006;30(3):311-322.

Creti R, Koch S, Fabretti F, Baldassarri L, Huebner J. Enterococcal colonization of the gastro-intestinal tract: role of biofilm and environmental oligosaccharides. *BMC microbiology*. 2006;6:60.

Critelli G, Quaglione R, Malavasi M, Censi F, Calcagnini G, Bartolini P. Comparison of DDD-CLS rate adaptive pacing versus fixed DDD pacing: effect on autonomic balance [abstract]. *Giornale italiano di aritmologia e cardiostimolazione*. 2006;9(4):54.

Croci L, Cozzi L, Suffredini E, Ciccaglioni G, Toti L, Milandri A, Ceredi A, Benzi M, Poletti R. Characterization of microalgae and associated bacteria collected from shellfish harvesting areas. *Harmful algae*. 2006;5:266-274.

Cubadda F, Raggi A, Coni E. Element fingerprinting of marine organisms by dynamic reaction cell inductively coupled plasma mass spectrometry. *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2006;384(4):887-896.

Cusanno F, Cisbani E, Colilli S, Fratoni R, Garibaldi F, Giuliani F, Gricia M, Lucentini M, Magliozzi ML, Santavenere F, Torrioli S, Cinti MN, Pani R, Pellegrini R, Simonetti G, Schillaci O, Del Vecchio S, Salvatore M, Majewski S, De Vincentis G, Scopinaro F. Molecular breast imaging: first results from Italian-National-Institute-of-Health clinical trials. *Nuclear instruments & methods in physics research section A-accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment*. 2006;571:77-80.

Dal Conte I, Starnino S, Di Perri G, Stefanelli P. Disseminated gonococcal infection in an immunocompetent patient caused by an imported *Neisseria gonorrhoeae* multidrug-resistant strain. *Journal of clinical microbiology*. 2006;44(10):3833-3834.

D'Amelio R, Mele A, Mariano A, Romanò L, Biselli R, Lista F, Zanetti AR, Stroffolini T. Stable low levels of hepatitis C virus infection among Italian young males over the past decade [letter]. *Digestive and liver disease*. 2006;38(1):64-65.

D'Ancona F, Alfonsi V, Ciofi Degli Atti ML. Indagine conoscitiva sull'offerta regionale e di ASL, per i vaccini anti-pneumococco coniugato 7-valente, anti-meningococco C ed anti-varicella. *Igiene e sanità pubblica*. 2006;62:483-492.

D'Ancona F, Alfonsi V, Giannitelli S, Ciofi Degli Atti ML, Monaco M, D'Ambrosio F, Del Grosso M, Pantosti A, Gruppo AR-ISS. Trend di antibiotico resistenza nelle infezioni invasive: i risultati della sorveglianza AR-ISS [abstract]. *Microbiologia medica*. 2006;21(3):188.

D'Ancona F, Alfonsi V, Giannitelli S, Ciofi Degli Atti ML, Pantosti A, D'Ambrosio F, Del Grosso M, Monaco M. Sorveglianza dell'antibiotico-resistenza in Italia per gli anni 2003-2004-2005. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(6):iii-iv.

D'Ancona F, Meduri FR, Parrocchini S, Ciofi Degli Atti ML. Vaccinazione antipneumococcica nei bambini sani e in quelli a rischio. *Pneumologia pediatrica*. 2006;21:43-50.

D'Ancona F, Rizzo C, Alfonsi V, Ciofi Degli Atti ML. MICRONET: una rete informatizzata per la raccolta dati multicentrica da laboratori di microbiologia [abstract]. *Microbiologia medica*. 2006;21(3):165.

D'Archivio M, Vari R, Scazzocchio B, Sanchez M, Giovannini C, Masella R. Increased expression of CD36 in 3T3-L1 cells, induced by oxidized LDL, involves Nrf2 activation [abstract]. *Atherosclerosis supplements*. 2006;7(3):186.

De Angelis C, Bucciolini M, Casati M, Lovik I, Bruzzi M, Lagomarsino S, Sciortino S, Onori S. Improvements in CVD diamond properties for radiotherapy dosimetry. *Radiation protection dosimetry*. 2006;1-5.

De Angelis C, Soriani A, Benassi MC, Onori S. On measuring the output of and iort mobile dedicated accelerator. *Radiation protection dosimetry*. 2006;1-5.

De Angelis G, Wilson JW, Cloudsley MS, Qualls GD, Singleterry RC. Modeling of the Martian environment for radiation analysis. *Radiation measurements*. 2006;41:1097-1102.

- De Angelis G. Planetary and interplanetary environmental models for radiation analysis. *Advances in space research*. 2006;37:1725-1726.
- De Angelis M, Rizzello CG, Fasano A, Clemente MG, De Simone C, Silano M, De Vincenzi M, Losito I, Gobetti M. VSL#3 probiotic preparation has the capacity to hydrolyze gliadin polypeptides responsible for celiac sprue. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*. 2006;1762(1):80-93.
- De Berardis B, Incocciati E, Massera S, Gargaro G, Paoletti L. La componente “silice” nel PM10 di un ambiente urbano. *La medicina del lavoro*. 2006;98(1):39-47.
- De Bernardis F, Lucciarini R, Boccanera M, Amantini C, Arancia S, Morrone S, Mosca M, Cassone A, Santoni G. Phenotypic and functional characterization of vaginal dendritic cells in a rat model of *Candida albicans* vaginitis. *Infection and immunity*. 2006;74(7):4282-4294.
- De Castro P, Napolitani F. Small science journals: stay alert for potentially dangerous information. *European science journal*. 2006;32(1):11-13.
- De Castro P, Poltronieri E. Facciamo il punto sull’open access: editori, ricercatori e specialisti dell’informazione a confronto. *AIB Notizie*. 2006;18(9):14-15.
- De Castro P, Salinetti S. “Uniform requirements” for grey literature: a proposal for the adoption of “Nancy style”. *Publishing research quarterly*. 2006;22(1):12-17.
- De Castro P. “Letteratura grigia”: una ‘Cenerentola’ che si trasforma. *Ricerca e pratica*. 2006;22(2):79-82.
- De Castro P. “Open access” il nuovo paradigma della comunicazione scientifica. *Notiziario dell’Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(12):7-10.
- De Castro P. “Open Access”: il nuovo paradigma della comunicazione scientifica. *Notiziario dell’Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(12):7-10.
- De Castro P. How to write and distribute grey literature: “Nancy style” is now ready for you! *The grey journal*. 2006;2(2):106.
- De Castro P. Scientists produce and use grey literature, but are they aware of the implications of doing so? *European science editing*. 2006;32(4):95-97.
- de Guzman P, Inaba Y, Biagini G, Baldelli E, Mollinari C, Merlo D, Avoli M. Subiculum network excitability is increased in a rodent model of temporal lobe epilepsy. *Hippocampus*. 2006;16(10):843-860.
- De Magistris MT. Mucosal delivery of vaccine antigens and its advantages in pediatrics. *Advanced drug delivery reviews*. 2006;58(1):52-67.
- De Magistris MT. Zonula occludens toxin as a new promising adjuvant for mucosal vaccines. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 2):S2/60-S2/61.
- De Mei B. La comunicazione per le vaccinazioni: quale significato e quale obiettivo. *Rivista di immunologia e allergologia pediatrica*. 2006;20(5):35-40.
- De Natale C, Giacco R, Patti L, Di Marino L, Cipriano P, Santangelo C, Masella R, Riccardi G, Rivellesse A, Annunzi G. La dislipidemia postprandiale del diabete di tipo 2: ruolo specifico dell’insulino-resistenza e del diabete [abstract]. *Il diabete*. 2006;(1 suppl 1):58.

De Oliveira T, Pybus OG, Rambaut A, Salemi M, Cassol S, Ciccozzi M, Rezza G, Castelli Gattinara G, D'Arrigo R, Amicosante M, Perrin L, Colizzi V, Perno CF, Benghazi Study Group. HIV-1 and HCV sequences from Libyan outbreak. *Nature*. 2006;444:836-837.

De Orsi D, Gagliardi L, Porrà R, Berri S, Chimenti P, Granese A, Carpani I, Tonelli D. A environmentally friendly reversed-phase liquid chromatography method for phthalates determination in nail cosmetics. *Analytica chimica acta*. 2006;555(2):238-241.

De Orsi D, Gagliardi L, Porrà R, Berri S, Chimenti P, Granese A, Carpani I, Tonelli D. A environmentally friendly reversed-phase liquid chromatography method for phthalates determination in nail cosmetics. *Analytica chimica acta*. 2006;555:238-241.

Del Basso Orsini PMA, Calciano S, Coletta T, Zurlo M, Fabi F. Gender differences in the relative contribution of NO and EDHF on the regulation of vasomotor tone of rabbit mesenteric arteries [abstract]. *Gender medicine*. 2006;3(Suppl A):S 49.

Del Basso Orsini PMA, Calciano S, Fabi F. Gender differences in nitric oxide production by inducible nitric oxide synthase [abstract]. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*. 2006;16(Suppl 1):S7.

Del Gaudio C, Morbiducci U, Grigioni M. Time dependent non-Newtonian numerical study of the flow field in a realistic model of aortic arch. *International journal of artificial organs*. 2006;29(7):709-718.

Del Grosso M, Camilli R, Iannelli F, Pozzi G, Pantosti A. The mef(E)-carrying genetic element (mega) of *Streptococcus pneumoniae*: insertion sites and association with other genetic elements. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006;50(10):3361-3366.

Del Porto F, Laganà B, Biselli R, Donatelli I, Campitelli L, Nisini R, Cardelli P, Rossi F, D'Amelio R. Influenza vaccine administration in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: safety and immunogenicity. *Vaccine*. 2006;24(16):3217-3223.

Del Serrone P, Attorri L, Gallinella B, Gallo FR, Federici E, Palazzino G. Molecular identification of *Panax ginseng* C. A. Meyer in ginseng commercial products. *Natural product communications*. 2006;1(12):1137-1140.

Del Serrone P, Nicoletti M, Palazzino G, Serafini M. Impronte vegetali. L'identificazione delle droghe vegetali mediante tecniche di biologia molecolare. *Erboristeria domani*. 2006;2(Feb):36-44.

Delibato E, Volpe G, Stangalini D, De Medici D, Moscone D, Palleschi G. Development of SYBR-green real-time PCR and a multichannel electrochemical immunosensor for specific detection of *Salmonella enterica*. *Analytical letters*. 2006;39:1611-1625.

Della Seta M, Armocida D. PubMed: nuove possibilità di ricerca e di memorizzazione. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(5):16-18.

Della Seta M, Graziani MS. ISS: al servizio di ricerca e informazione. *Biblioteche oggi*. 2006;24(3):63-64.

Della Seta M, PIRAMIDE Working Group. Piramide: a website for locating PubMed journals. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries*. 2006;2(1):19-21.

Della Seta M. Un thesaurus bilingue per la biomedicina. La traduzione italiana dei Medical Subject Headings (MeSH). *Biblioteche oggi*. 2006;24(9):37-42.

Delogu M, Campitelli L, Di Trani L, Donatelli I. Ruolo dell'avifauna selvatica nell'ecologia dell'influenza: 14 anni di studio longitudinale in Italia. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006.

Delunardo F, Conti F, Margutti P, Alessandri C, Priori R, Siracusano A, Riganò R, Profumo E, Valesini G, Sorice M, Ortona E. Identification and characterization of the carboxy-terminal region of Sip-1, a novel autoantigen in Behçet's disease. *Arthritis research & therapy*. 2006;8(3):R71.

Dentice M, Cordeddu V, Rosica A, Ferrara AM, Santarpia L, Salvatore D, Chiovato L, Perri A, Moschini L, Fazzini C, Olivieri A, Costa P, Stoppioni V, Baserga M, De Felice M, Sorcini M, Fenzi GF, Di Lauro R, Tartaglia M, Macchia PE. Missense mutation in the transcription factor NKX2-5: a novel molecular event in the pathogenesis of thyroid dysgenesis. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(4):1428-1433.

D'Errico MR, Parlanti E, Teson M, Bernardes de Jesus BM, Degan P, Calcagnile AS, Jaruga P, Bjoras M, Crescenzi M, Pedrini AM, Egly J, Zambruno G, Stefanini M, Dizdaroglu M, Dogliotti E. New functions of XPC in the protection of human skin cells from oxidative damage. *EMBO journal*. 2006;25(18):4305-4315.

D'Ettore G, Andreotti M, Carnevalini M, Andreoni C, Zaffiri L, Vullo V, Vella S, Mastroianni CM. Interleukin-15 enhances the secretion of IFN-gamma and CC chemokines by natural killer cells from HIV viremic and aviremic patients. *Immunology letters*. 2006;103(2):192-195.

Di Benedetto R, Vari R, Scazzocchio B, Filesi C, Santangelo C, Giovannini C, Matarrese P, D'Archivio M, Masella R. Tyrosol, the major extra virgin olive oil compound, restored intracellular antioxidant defences in spite of its weak antioxidative effectiveness. *Nutrition metabolism and cardiovascular diseases*. 2006;580(10):2421-2429.

Di Bonito P, Grasso F, Mochi S, Accardi L, Donà MG, Branca M, Costa S, Mariani L, Agarossi A, Ciotti M, Syrjänen K, Giorgi C. Serum antibody response to human papillomavirus (HPV) infections detected by a novel Elisa technique based on denatured recombinant HPV16 L1,L2, E4, E6, and E7 proteins. *IAEA-CN*. 2006;1:6.

Di Fonzo A, Wu-Chou YH, Lu CS, van Doeselaar M, Simons EJ, Rohé CF, Chang HC, Chen RS, Weng YH, Vanacore N, Breedveld GJ, Oostra BA, Bonifati V. A common missense variant in the LRRK2 gene Gly2385Arg, associated with Parkinson's disease risk in Taiwan. *Neurogenetics*. 2006;7(3):133-138.

Di Gennaro G, Grammaldo LG, Quarato P, Esposito V, Mascia A, Sparano A, Meldolesi GN, Picardi A. Severe amnesia following bilateral medial temporal lobe damage occurring on two distinct occasions. *Neurological sciences*. 2006;27(2):129-133.

Di Muccio T, Khatri ML, Gramiccia M. Use of PCR restriction fragment length polymorphism analysis to identify the Leishmania species responsible of human cutaneous leishmaniasis in north-west Yemen [abstract]. *Parassitologia*. 2006;48(1-2):177.

Di Pucchio T, Pilla L, Capone I, Ferrantini M, Montefiore E, Urbani F, Patuzzo R, Pennacchioli E, Santinami M, Cova A, Sovena G, Arienti F, Lombardo C, Lombardi A, Caporaso P, D'Atri S, Marchetti P, Bonmassar E, Parmiani G, Belardelli F, Rivoltini L. Immunization of stage IV melanoma patients with Melan-A/MART-1 and gp100 peptides plus IFN- $\alpha$  results in the activation of specific CD8+ T cells and monocyte/dendritic cell precursors. *Cancer research*. 2006;66(9):4943-4951.

Di Renzi M, Ciancio BC, Binkin N, Perra A, Prato R, Bella A, Germinario C, Balducci MT, Caputi G, Fusco A, Ladalaro C, Martinelli D, Pastore R, Spica A. Fattori di rischio di morte in occasione delle

ondate di calore: risultati di uno studio caso-controllo, Bari (estate 2005). *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(7-8):i-ii.

Di Rosa R, Creti R, Venditti M, D'Amelio R, Arciola CR, Montanaro L, Baldassarri L. Relationship between biofilm formation, the enterococcal surface protein (Esp) and gelatinase in clinical isolates of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. *FEMS microbiology letters*. 2006;256(1):145-150.

Di Santo R, Costi R, Artico M, Ragno R, Lavecchia A, Novellino E, Gavuzzo E, La Torre F, Cirilli R, Cancio R, Maga G. Design, synthesis, biological evaluation, and molecular modeling studies on TIBO-like cyclic sulfones as novel non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. *ChemMedChem*. 2006;1(1):82-95.

Di Santo R, Costi R, Roux A, Artico M, Lavecchia A, Marinelli L, Novellino E, Palmisano L, Andreotti M, Amici R, Galluzzo CM, Nencioni L, Palamara AT, Pommier Y, Marchand C. Novel bifunctional quinolonyl diketo acid derivatives as HIV-1 integrase inhibitors: design, synthesis, biological activities, and mechanism of action. *Journal of medicinal chemistry*. 2006;49(6):1939-1945.

Di Trani L, Agrimi U, Donatelli I. Caratteristiche biologiche dei virus influenzali e loro dimensione ecologica in relazione al rischio di pandemia. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(7-8):5-8.

Di Trani L, Bedini B, Donatelli I, Campitelli L, Chiappini B, De Marco MA, Delogu M, Buonavoglia C, Vaccari G. A sensitive one-step real-time PCR for detection of avian influenza viruses using a MGB probe and an internal positive control. *BMC infectious diseases*. 2006;6:87.

D'Ilio S, Violante N, Caimi S, Di Gregorio M, Petrucci F, Senofonte O. Determination of trace elements in serum by dynamic reaction cell inductively coupled plasma mass spectrometry. Developing of a method with a desolvating system nebulizer. *Analytica chimica acta*. 2006;432-438.

D'Ilio S, Violante N, Di Gregorio M, Senofonte O, Petrucci F. Simultaneous quantification of 17 trace elements in blood by dynamic reaction cell inductively coupled plasma mass spectrometry (DRC-ICP-MS) equipped with a high-efficiency sample introduction system. *Analytica chimica acta*. 2006;579:202-208.

Diociaiuti M, Zanetti-Polzi L, Valvo L, Malchiodi Albedi F, Bombelli C, Gaudiano MC. Calcitonin forms oligomeric pore-like structures in lipid membranes. *Biophysical journal*. 2006;91(6):2275-2281.

Dionisi AM, Carattoli A, Luzzi I, Magistrali C, Pezzotti G. Molecular genotyping of *Salmonella enterica* Abortusovis by pulsed field gel electrophoresis. *Veterinary microbiology*. 2006;116(1-3):217-223.

Dogliotti E. Molecular mechanisms of carcinogenesis by vinyl chloride. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;42(02):163-169.

Donatelli I, Affinito C, Cassone A. Influenza aviaria e rischio di pandemia. *Polizia sicurezza sanitaria*. 2006;86:14-19.

Donati S, Marolla F, Luchino F, Giusti A, Bolli S, Grandolfo M. Quali messaggi per le mamme nei cartellini di dimissione nei punti nascita della città di Roma? *Medico e bambino*. 2006;9(3):193-194.

Donelli G, Francolini I, Ruggeri V, Guaglianone E, D'Ilario L, Piozzi A. Pore formers promoted release of an antifungal drug from functionalized polyurethanes to inhibit *Candida* colonization. *Journal of applied microbiology*. 2006;100(3):615-622.

Donelli G. Vascular catheter-related infection and sepsis. *Surgical infections*. 2006;7(Suppl 2):25-27.

D'Ugo E, Orobello S, Canitano A, Giuseppetti R, Palmieri G, Argentini C, Rapicetta M. HDV-WHV genotypes and outcome of superinfection in woodchuck model [abstract]. *Journal of clinical virology*. 2006;36(Suppl 2):S3.

D'Ugo E, Orobello S, Canitano A, Giuseppetti R, Palmieri G, Argentini C, Rapicetta M. Virological markers and immune response in woodchucks WHV chronic carriers, following lamivudine pre-S/S vaccine therapy [abstract]. *Journal of clinical virology*. 2006;36(Suppl 2):S90.

El Mistiri M, Verdecchia A, Rashid I, El Sahli N, El Mangush M, Federico M. Cancer incidence in eastern Libya: the first report from the Benghazi cancer registry, 2003. *International journal of cancer*. 2006;120:392-397.

Elia G, Decaro N, Martella V, Cirone F, Lucente MS, Lorusso E, Di Trani L, Buonavoglia C. Detection of canine distemper virus in dogs by real-time RT-PCR. *Journal of virological methods*. 2006;136(1-2):171-176.

Ensoli B, Fiorelli V, Cafaro A, Titti F, Buttò S, Monini P, Magnani M, Caputo A, Garaci E. Candidate HIV-1 Tat vaccine development: from basic science to clinical trials. *AIDS*. 2006;20(18):2245-2261.

Ensoli B, Fiorelli V, Longo O, Bellino S, Ensoli F, Tripiciano A, Scoglio A, Ruiz Alvarez MJ, Collacchi B, Francavilla V, Lazzarin A, Tambussi G, Visintini R, Narciso P, D'Offizi G, Giulianelli M, Carta M, Di Carlo A, Palamara G, Giuliani M. Prophylactic and therapeutic phase I trials with the active Tat protein vaccine: results of the interim analysis [abstract]. *Antiviral therapy*. 2006;11(Suppl 2):79.

Ensoli B, Wahren B, Le Grand R, Gavioli R, Guzmán CA, Magnani M, Stanescu I, Erfle V, Barnett SW, Gotch F, Vardas E, Glashoff R, Clerici M, Poli G, Holmes H, Caputo A. AIDS vaccine integrated project (AVIP): a consortium funded by the FP-6 EU program [abstract]. *Antiviral therapy*. 2006;11(Suppl 2):157.

Ensoli F, Fiorelli V, Tripiciano A, Scoglio A, Collacchi B, Ruiz Alvarez MJ, Fazio A, Paniccia G, Arancio A, Stivali F, Francavilla V, Longo O, Buttò S, Poli G, Ensoli B. Anti-Tat humoral and cellular immunity in HIV-1 infected patients, including asymptomatic individuals and LTNP, aimed at identifying immune correlates of protection which are key to vaccine development [abstract]. *Antiviral therapy*. 2006;11(Suppl 2):140.

Eramo A, Ricci Vitiani L, Zeuner A, Pallini R, Lotti F, Sette G, Pillozzi E, Larocca LM, Peschle C, De Maria R. Chemotherapy resistance of glioblastoma stem cells [letter]. *Cell death and differentiation*. 2006;13(7):1238-1241.

Esposito G, Belli M, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA. A 244Cm irradiator for protracted exposure of cultured mammalian cells with alpha particles. *Health physics*. 2006;90(1):66-73.

Esposito G, Campa A, Belli M. Equilibrio elettronico in esperimenti di radiobiologia con i fasci di protoni e di ioni carbonio del CNAO [abstract]. *Bollettino SIRR*. 2006;9(2):54.

Fabiani M, Nattabi B, Ayella EO, Ogwang M, Declich S. Differences in fertility by HIV serostatus and adjusted HIV prevalence data from an antenatal clinic in northern Uganda. *Tropical medicine and international health*. 2006;11(2):182-187.

Fabiani M, Nattabi B, Opio AA, Musinguzi J, Biryahwaho B, Ayella EO, Ogwang M, Declich S. A high prevalence of HIV-1 infection among pregnant women living in a rural district of north Uganda severely affected by civil strife. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2006;100(6):586-593.

Fabretti F, Theilacker C, Kropec A, Huebner J, Baldassarri L, Kaczynski Z, Kropec A, Holst O, Huebner J. Alanine esters of enterococcal lipoteichoic acid play a role in biofilm formation and resistance to antimicrobial peptides. *Infection and immunity*. 2006;74(7):4164-4171.

Facchiano F, D'Arcangelo D, Russo K, Fogliano V, Mennella C, Ragone R, Zambruno G, Carbone V, Ribatti D, Peschle C, Capogrossi Colognesi M, Facchiano A. Glycated fibroblast growth factor-2 is quickly produced in vitro upon low-millimolar glucose treatment and detected in vivo in diabetic mice. *Molecular endocrinology*. 2006;20(11):2806-2818.

Facchiano F, Facchiano A, Facchiano AM. The role of transglutaminase-2 and its substrates in human diseases. *Frontiers in bioscience*. 2006;11:1758-1773.

Fagnani C, Brescianini S, Cotichini R, D'Ippolito C, Dukic T, Giannantonio L, Medda E, Nisticò L, Patriarca V, Pulciani S, Rotondi D, Toccaceli V, Stazi MA. The Italian twin register: new cohorts and tools, current projects and future perspectives of a developing resource. *Twin research and human genetics*. 2006;9(6):799-805.

Fagnani C, Brescianini S, Medda E, Stazi MA. Metodi statistici per lo studio dei gemelli. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;42(01):86-93.

Falzano L, Filippini P, Travaglione S, Giamboi Miraglia A, Fabbri A, Fiorentini C. Escherichia coli cytotoxic necrotizing factor 1 blocks cell cycle G2/M transition in uroepithelial cells. *Infection and immunity*. 2006;74(7):3765-3772.

Fassio A, Merlo D, Mapelli J, Menegon A, Corradi A, Mete M, Zappettini S, Bonanno G, Valtorta F, D'Angelo E, Benfenati F. The synapsin domain E accelerates the exo-endocytotic cycle of synaptic vesicles in cerebellar Purkinje cells. *Journal of cell science*. 2006;119(20):4257-4268.

Fateh-Moghadam P, Bertozzi N, Bietta C, Binkin N, De Giacomi G, Gallo T, Perra A, Scardetta P, Sconza F, Trinito M. La vaccinazione antinfluenzale in persone affette da malattie croniche. I risultati dello studio passi. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(9):i-ii.

Fateh-Moghadam P, Bertozzi N, Bietta C, Binkin N, De Giacomi G, Gallo T, Perra A, Scardetta P, Sconza F, Trinito M. Livelli di attività fisica e counselling dei medici nella popolazione delle asl partecipanti allo studio passi. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(9):v-vi.

Fattibene P, Carosi A, De Coste V, Onori S. EPR properties of intact and deproteinated dentin. *Radiation protection dosimetry*. 2006;120(1-4):216-220.

Fazii P, Cosentino L, Carusi T, De Cono P, Clerico I, Morano C, Riario Sforza G, Maroli M. Miasi umane causate da *Oestrus ovis* (Diptera: Ostridae) con descrizione di un caso di oftalmomiasi esterna bilaterale. *Giornale italiano di microbiologia medica odontoiatrica e clinica*. 2006;10(1):21-25.

Fazzo L, Grignoli M, Iavarone I, Polichetti AV, De Santis M, Fano V, Forastiere F, Palange S, Pasetto R, Vanacore N, Comba P. Cause-specific mortality study of a population exposed to 50 Hz magnetic fields in a municipal district of Rome municipality [abstract]. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1076:930.

Ferrante A, Rainaldi G, Indovina P, Indovina PL, Santini MT. Increased cell compaction can augment the resistance of HT-29 human colon adenocarcinoma spheroids to ionizing radiation. *International journal of oncology*. 2006;28(1):111-118.



Ferrantelli F, Buttò S, Cafaro A, Wahren B, Ensoli B. Building collaborative networks for HIV/AIDS vaccine development: the AVIP experience. *Springer seminars in immunopathology*. 2006;28(3):289-301.

Ferrelli RM, Rota MC, Di Trani L, Guerra R. L'intervento di formazione dell'iss per il controllo dell'influenza aviaria in Cina: un modello da replicare? *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(7-8):30-31.

Ferrini AM, Mannoni V, Aureli P, Salvatore G, Piccirilli E, Ceddia T, Pontieri E, Sessa R, Oliva B. Melaleuca alternifolia essential oil possesses potent anti-staphylococcal activity extended to strains resistant to antibiotics. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2006;19(3):539-544.

Ferrini AM, Mannoni V, Aureli P. Combined Plate Microbial Assay (CPMA): a 6-plate-method for simultaneous first and second level screening of antibacterial residues in meat. *Food additives and contaminants*. 2006;23(1):16-24.

Fiorentino D, Coriale G, Spagnolo PA, Prastaro A, Attilia ML, Mancinelli R, Ceccanti M. Fetal alcohol syndrome disorders: experience on the field. The Lazio study preliminary report. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;42(01):53-57.

Floridia M, Guaraldi G, Tamburrini E, Ravizza M, Tibaldi C, Bucceri A, Anzidei G, Meloni A, Vimercati A, Polizzi C, Dalle Nogare ER, Alberico S, Ravizza M. Lipodystrophy is an independent predictor of hypertriglyceridemia during pregnancy in HIV-infected women. *AIDS*. 2006;20(6):944-947.

Floridia M, Ravizza M, Tamburrini E, Anzidei G, Tibaldi C, Maccabruni A, Guaraldi G, Alberico S, Vimercati A, degli Antoni A, Ferrazzi E, Italian group on Surveillance on antiretroviral treatment in pregnancy. Diagnosis of HIV infection in pregnancy: data from a national cohort of pregnant women with HIV in Italy. *Epidemiology and infection*. 2006;134(5):1120-1127.

Floridia M, Tamburrini E, Ravizza M, Anzidei G, Tibaldi C, Bucceri A, Maccabruni A, Guaraldi G, Meloni A, Ravagni Probizer MF, Guerra B, Martinelli P, Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Antiretroviral therapy at conception in pregnant women with HIV in Italy: wide range of variability and frequent exposure to contraindicated drugs. *Antiviral therapy*. 2006;11(7):941-946.

Floridia M, Tamburrini E, Ravizza M, Baroncelli S, Polizzi C, Pinnetti C, Dalzero S. HIV e gravidanza: la fotografia italiana mediante il progetto di sorveglianza dell'ISS. *Giornale italiano di malattie infettive*. 2006;12:93-96.

Floridia M, Tamburrini E, Ravizza M, Tibaldi C, Ravagni Probizer MF, Anzidei G, Sansone M, Mori F, Rubino E, Meli M, Dalzero S, Guaraldi G, Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Lipid profile during pregnancy in HIV-infected women. *HIV clinical trials*. 2006;7(4):184-193.

Foglia Manzillo V, Oliva G, Pagano A, Manna L, Maroli M, Gradoni L. Deltamethrin-impregnated collars for the control of canine leishmaniasis: evaluation of the protective effect and influence on the clinical outcome of Leishmania infection in kennelled stray dogs. *Veterinary parasitology*. 2006;142(1-2):142-145.

Foglia Manzillo V, Restucci B, Pagano A, Gradoni L, Oliva G. Pathological changes in the bone marrow of dogs with leishmaniasis. *Veterinary record*. 2006;158(20):690-694.

Fontana L, Klein S, Holloszy JO, Premachandra BN. Effect of long-term calorie restriction with adequate protein and micronutrients on thyroid hormones. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(8):3232-3235.

Fontana L, Klein S, Holloszy JO. Long-term low-protein, low-calorie diet and endurance exercise modulate metabolic factors associated with cancer risk. *American journal of clinical nutrition*. 2006;84(6):1456-1462.

Fontana L. Excessive adiposity, calorie restriction and aging [editorial]. *JAMA-Journal of the American Medical Association*. 2006;295(13):1577-1578.

Fontana L. Obesità viscerale, restrizione calorica ed invecchiamento [editorial]. *Giornale di gerontologia*. 2006;54:131-133.

Forcella E, Baglio G, Di Rollo S, Grandolfo M, Madoni P, Sacchetti G, Santini F, Scassellati G, Spinelli A. IVG e contraccezione nelle donne immigrate. 9. *Consensus conference sulla immigrazione e 7. Congresso nazionale SIMM. Atti*. 2006;158-165.

Forte M, Bertolo A, D'Alberti F, De Felice P, Desideri D, Esposito M, Fresca Fantoni R, Lorenzelli R, Luciani A, Magnoni M, Marsili F, Moretti A, Queirazza G, Risica S, Rusconi R, Sandri S, Trevisi R, Valentini Ganzerli M. Standardized methods for measuring radionuclides in drinking water. *Journal of radioanalytical and nuclear chemistry*. 2006;269(2):397-401.

Franceschi S, Dal Maso L, Suligoi B, Rezza G. Evidence for lack of cervical cancer screening among HIV positive women in Italy [letter]. *European journal of cancer prevention*. 2006;15(6):554-556.

Francia N, Cirulli F, Chiarotti F, Antonelli A, Aloe L, Alleva E. Spatial memory deficits in middle-aged mice correlate with lower exploratory activity and a subordinate status: role of hippocampal neurotrophins. *European journal of neuroscience*. 2006;23(3):711-728.

Francia N, Corazzi G, Petruzzi S, Santucci D, Alleva E. Behavioural responses to hypergravity in the CD-1 mouse. *Acta astronautica*. 2006;58:401-410.

Francia N, Simeoni M, Petruzzi S, Santucci D, Aloe L, Alleva E. Repeated acute exposures to hypergravity during early development subtly affect CD-1 mouse neurobehavioural profile. *Brain research bulletin*. 2006;69(5):560-572.

Franciosa G, Maugliani A, Floridi F, Aureli P. A novel type A2 neurotoxin gene cluster in *Clostridium botulinum* strain Mascarpone. *FEMS microbiology letters*. 2006;261(1):88-94.

Franconi F, Loizzo A, Ghirlanda G, Seghieri G. Taurine supplementation and diabetes mellitus. *Current opinion in clinical and nutrition metabolic care*. 2006;9(1):32-36.

Franconi R, Massa S, Illiano E, Muller A, Cirilli A, Accardi L, Di Bonito P, Giorgi C, Venuti A. Exploiting the plant secretory pathway to improve the anti-cancer activity of a plant-derived HPV16 E7 vaccine. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2006;19(1):187-197.

Franzin L, Cabodi D, Ciarrocchi S, Pinto A, Ciceroni L. Leptosirosi con isolamento colturale positivo [abstract]. *Microbiologia medica*. 2006;21(3):191.

Frasca L, Fedele G, Deaglio S, Capuano C, Palazzo R, Vaisitti T, Malavasi F, Ausiello CM. CD38 orchestrates migration, survival, and Th1 immune response of human mature dendritic cells. *Blood*. 2006;107(6):2392-2399.

Friedrichs F, Brescianini S, Annese V, Latiano A, Berger K, Kugathasan S, Broeckel U, Nikolaus S, Daly MJ, Schreiber S, Rioux JD, Stoll M. Evidence for transmission ratio distortion of DLG5 R30Q variant in general population and implication for an association to Crohn disease in men. *Human genetics*. 2006;119(3):305-311.

Frigerio A, Vanzin L, Pastore V, Nobile M, Giorda R, Cecilia M, Molteni M, Rucci P, Ammaniti M, Lucarelli L, Lenti C, Walder M, Martinuzzi A, Carnet O, Muratori F, Milone A, Zuddas A, Cavolina P, Nardocci F, Rullini A, Morosini P, Polidori G, de Girolamo G. The Italian preadolescent mental health project (PrISMA): rationale and methods. *International journal of methods in psychiatric research*. 2006;15(1):22-35.

Fuselli S, Zanetti C. Formaldeide in aria di ambienti interni ed esterni di un'area urbana, in relazione all'esposizione dell'uomo. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;42(03):365-368.

Gabriele L, Fragale A, Borghi P, Sestili P, Stellacci E, Venditti M, Schiavoni G, Sanchez M, Belardelli F, Battistini A. IRF-1 deficiency skews the differentiation of dendritic cells towards plasmacytoid and tolerogenic features. *Journal of leukocyte biology*. 2006;80(6):1500-1511.

Gafa V, Lande R, Gagliardi MC, Severa M, Giacomini E, Remoli ME, Nisini R, Ramoni C, Di Francesco P, Aldebert D, Grillot R, Coccia EM. Human dendritic cells following *Aspergillus fumigatus* infection express the CCR7 receptor and a differential pattern of interleukin-12 (IL-12), IL-23, and IL-27 cytokines, which lead to a Th1 response. *Infection and immunity*. 2006;74(3):1480-1489.

Gagliardi L, Berri S, Giannini G, Porrà R, De Orsi D, Bonadonna L, Briancesco R, Cataldo C, Della Libera S, Semproni M. Qualità e sicurezza dei prodotti cosmetici. L'attività dell'Istituto Superiore di Sanità. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(01):11-15.

Gagliardi L, Berri S, Giannini G, Porrà R, De Orsi D, Bonadonna L, Briancesco R, Cataldo C. Qualità e sicurezza dei prodotti cosmetici. L'attività dell'istituto superiore di sanità. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006.

Gainotti S, Petrini C, Spedicato MR. Un confronto di opinioni di alcuni medici italiani sugli errori nella medicina clinica. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;42(03):348-364.

Galetta P, Filetici E, Dionisi AM, Benedetti I, Arena S, Owczarek S, Lana S, Bella A, Scavia GSGM, Minelli F, Marziano ML, Graziani C, Caprioli A, Luzzi I. Enter-net: sorveglianza delle infezioni da patogeni enterici. Isolamenti di *Salmonella* spp., *E. coli* verotossigenici e *campylobacter* spp. Da infezioni umane in Italia nel 2004. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(3):11-16.

Galiotta G, Loizzo A, Loizzo S, Trombetta G, Spampinato S, Campana G, Capasso A, Palermo M, Guarino I, Franconi F. Administration of antisense oligonucleotide against Pro-opiomelanocortin prevents enduring hormonal alterations induced by neonatal handling in male mice. *European journal of pharmacology*. 2006;550(1-3):180-185.

Gallo FR, Palazzino G, Federici E, Iurilli R, Delle Monache F, Chifundera K, Galeffi C. Oligomeric secoiridoid glucosides from *Jasminum abyssinicum*. *Phytochemistry*. 2006;67(5):504-510.

Gallo P, Colucci A, Santoro A, Valli R, D'Agostini A, Luzzi AM. Infezione da HIV e AIDS. Centri diagnostico-clinici presenti sul territorio italiano. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità - Strumenti di Riferimento*. 2006;06(S4).

Gallo P, Peschle C, Condorelli G. Sources of cardiomyocytes for stem cell therapy: an update. *Pediatric research*. 2006;59(4):79R-83R.

Gallo T, Bertozzi N, Bietta C, Binkin N, De Giacomi G, Fateh-Moghadam P, Perra A, Scardetta P, Sconza F, Trinito M. Lo screening per la neoplasia della mammella in Italia: i risultati dello studio passi (progressi delle aziende sanitarie per la salute in Italia). *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(5):i-ii.

Gallo T, Ciofi Degli Atti ML, Bertozzi N, Bietta C, Binkin N, De Giacomi G, Fateh-Moghadam P, Perra A, Scardetta P, Sconza F, Trinito M. La vaccinazione antirosolia in Italia: i risultati dello studio passi. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(4):vii-viii.

Gallus S, Colombo P, Scarpino V, Zuccaro P, Negri E, Apolone G, La Vecchia C. Overweight and obesity in Italian adults 2004, and an overview of trends since 1983. *European journal of clinical nutrition*. 2006;60(10):1174-1179.

Gallus S, Fernandez E, Pacifici R, Colombo P, Zuccaro P, Bosetti C, Apolone G, La Vecchia C. Channels of cigarette distribution, price and tobacco consumption in Italy. *Preventive medicine*. 2006;42:132-134.

Gallus S, Pacifici R, Colombo P, Scarpino V, Zuccaro P, Bosetti C, Fernandez E, Apolone G, La Vecchia C. Prevalence of smoking and attitude towards smoking regulation in Italy, 2004. *European journal of cancer*. 2006;15(1):77-81.

Gallus S, Zuccaro P, Colombo P, Apolone G, Pacifici R, Garattini S, La Vecchia C. Effects of new smoking regulations in Italy. *Annals of oncology*. 2006;17(2):346-347.

Garibaldi F, Cisbani E, Colilli S, Cusanno F, Fratoni R, Giuliani F, Gricia M, Lucentini M, Lo Meo S, Magliozzi ML, Santavenere F, Cinti MN, Pani R, Pellegrini R, Simonetti G, Schillaci O, Del Vecchio S, Salvatore M, Majewski S, Lanza RC, De Vincentis G, Scopinaro F. Molecular imaging: high-resolution detectors for early diagnosis and therapy monitoring of breast cancer. *Nuclear instruments & methods in physics research section A-accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment*. 2006;569:286-290.

Gariboldi MB, Terni F, Ravizza R, Meschini S, Marra M, Condello M, Arancia G, Monti E. The nitroxide tempol modulates anthracycline resistance in breast cancer cells. *Free radical biology and medicine*. 2006;40(8):1409-1418.

Garrafa E, Alessandri G, Benetti A, Turetta D, Corradi A, Cantoni AM, Cervi E, Bonardelli S, Parati E, Giulini SM, Ensoli B, Caruso A. Isolation and characterization of lymphatic microvascular endothelial cells from human tonsils. *Journal of cellular physiology*. 2006;207(1):107-113.

Gatta G, Ciccolallo L, Kunkler I, Capocaccia R, Berrino F, Coleman MP, De Angelis R, Faivre J, Lutz JM, Martinez C, Moller T, Sankila R, The EURO CARE Working Group. Survival from rare cancer in adults: a population-based study. *Lancet oncology*. 2006;7(2):132-140.

Gatto AJ, Peters TM, Green J, Fisher IST, Gill Owen N, O'Brien SJ, Maguire C, Berghold C, Lederer I, Gerner-Smidt P, Torpdahl M, Siitonen A, Lukinmaa S, Tschape H, Prager R, Luzzi I, Dionisi AM, van der Zwaluw WK, Heck M, Coia J, Brown D, Usera M, Echeita A, Threlfall JE. Distribution of molecular subtypes within Salmonella enterica serotype Enteritidis phage type 4 and S. Typhimurium definitive phage type 104 in nine European countries, 2000-2004: results of an international multi-centre study. *Epidemiology and infection*. 2006;134(4):729-736.

Gaudiano MC, Antoniella E, Bertocchi P, Valvo L. Development and validation of a reversed-phase LC method for analysing potentially counterfeit antimalarial medicines. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2006;42(1):132-135.

Gelb BD, Tartaglia M. Noonan syndrome and related disorders: dysregulated RAS-mitogen activated protein kinase signal transduction. *Human molecular genetics*. 2006;15(2):R220-R226.

Gemma S, Vichi S, Testai E. Individual susceptibility and alcohol effects: biochemical and genetic aspects. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;42(01):8-16.

Gemma S, Vichi S, Testai E. Individual susceptibility and alcohol effects: biochemical and genetic aspects. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;42(01):8-16.

Gemma S, Vichi S, Testai E. Metabolic and genetic factors contributing to alcohol induced effects and fetal alcohol syndrome. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2006;31(2):221-229.

Gennaro P, Guidotti M, Funari E, Porrello S, Lenzi M. Reduction of land based fish-farming impact by phytotreatment pond system in a marginal lagoon area. *Aquaculture*. 2006;256:246-254.

Genovese D, Taffon S, Argentini C, Coppola N, Sagnelli E, Amoroso P, Faella FS, Croci L, Salmaso S, Rapicetta M. Hepatitis A infection in Naples and Caserta areas during the period 2000-2004: is the virus normally circulating or it has been re-introduced? [abstract]. *Journal of clinical virology*. 2006;36(Suppl 2):S158-S159.

Gentili D, Ponzani V. Solo i bibliotecari usano i thesauri, ovvero un'indagine sull'uso delle risorse elettroniche in una biblioteca di ricerca. *Bollettino AIB*. 2006;46(1-2):81-86.

Germinario C, Torre M, Balducci MT, Tafuri S. The femur fractures in Puglia: contribution of the regional register of the prostheses of hip [abstract]. *Journal of orthopaedics and traumatology*. 2006;S39.

Giacomini E, Sotolongo A, Iona E, Severa M, Remoli ME, Gafa V, Lande R, Fattorini L, Smith I, Manganelli R, Coccia EM. Infection of human dendritic cells with a Mycobacterium tuberculosis sigE mutant stimulates production of high levels of interleukin-10 but low levels of CXCL10: impact on the T-cell response. *Infection and immunity*. 2006;74(6):3296-3304.

Giammarioli AM, Gambardella L, Quaranta MG, Lapenta C, Santini SM, Belardelli F, Viora M, Malorni W. Differentiation of monocyte-derived dendritic cells is associated with upregulation and activation of Rac-1 small GTPase. *FEBS letters*. 2006;580(13):3335-3339.

Giammarioli S, Masella R. Calcio e regolazione del peso corporeo. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(06):3-6.

Giammarioli S. Strategie per la promozione della salute: indirizzi dietetici e uso di integratori vitaminico-minerali. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(3):3-7.

Giampaoli S, Addis A, D'Argenio P, Giusti A, Laurendi G, Linetti M. Medici di famiglia a scuola di rischio. *Tempo medico cuore*. 2006;1(Feb):25-27.

Giampaoli S, Palmieri L, Panico S, Vanuzzo D, Ferrario M, Chiodini P, Pilotto L, Donfrancesco C, Cesana G, Sega R, Stamler J. Favorable cardiovascular risk profile (low risk) and 10-year stroke incidence in women and men: findings from 12 Italian population samples. *American journal of epidemiology*. 2006;163(10):893-902.

Gianfranceschi MV, D'Ottavio MC, Gattuso A, Pourshaban M, Bertoletti I, Bignazzi R, Manzoni P, Marchetti M, Aureli P. Listeriosis associated with gorgonzola (Italian blue-veined cheese). *Foodborne pathogens and disease*. 2006;3(2):190-195.

Gianfranceschi MV, Gattuso A, Fiore A, D'Ottavio MC, Casale M, Palumbo A, Aureli P. Survival of *Listeria monocytogenes* in uncooked Italian dry sausage (salami). *Journal of food protection*. 2006;69(7):1533-1538.

Giannecchini S, Campitelli L, Calzoletti L, De Marco MA, Azzi A, Donatelli I. Comparison of in vitro replication features of H7N3 influenza viruses from wild ducks and turkeys: potential implications for interspecies transmission. *Journal of general virology*. 2006;8(Pt 1):171-175.

Gigantesco A, Palumbo G, Mirabella F, Pettinelli M, Morosini P. Prevalence of psychiatric disorders in an Italian town: low prevalence confirmed with two different interviews. *Psychotherapy and psychosomatics*. 2006;75:170-176.

Gigantesco A, Vittorielli M, Pioli R, Falloon IRH, Rossi G, Morosini P. The VADO approach in psychiatric rehabilitation: a randomized controlled trial. *Psychiatric services*. 2006;57(12):1778-1783.

Gigli A, Mariotto AB, Clegg LX, Tavilla A, Corazzari I, Capocaccia R, Hachey M, Scoppa S. Estimating the variance of cancer prevalence from population-based registries. *Statistical methods in medical research*. 2006;15(3):235-253.

Giordani C, Molinari A, Toccaceli L, Calcabrini A, Stringaro A, Chistolini P, Arancia G, Diociaiuti M. Interaction of tea tree oil with model and cellular membranes. *Journal of medicinal chemistry*. 2006;49(15):4581-4588.

Giorgi C. Infezioni da HPV: dalla diagnosi precoce alla prevenzione primaria. Workshop presso l'Istituto superiore di sanità. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006.

Giovagnoli AR, Marcon G, Giaccone G, Confaloni A, Tagliavini F. Cognitive deficits in familial Alzheimer's disease associated with M239V mutation of Presenilin 2. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2006;22(3):238-243.

Giovannini C, Filesi C, D'Archivio M, Scazzocchio B, Santangelo C, Masella R. Polifenoli e difese antiossidanti endogene: effetti sul glutatione e sugli enzimi ad esso correlati. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;42(03):336-347.

Giuffrè M, Cardines R, Mastrantonio P, Cerquetti M. Variant IS1016 insertion elements in invasive *Haemophilus influenzae* type b isolates harboring multiple copies of the capsulation b locus [letter]. *Clinical infectious diseases*. 2006;43(9):1225-1226.

Giuffrè M, Muscillo M, Spigaglia P, Cardines R, Mastrantonio P, Cerquetti M. Conservation and diversity of HMW1 and HMW2 adhesin binding domains among invasive nontypeable *Haemophilus influenzae* isolates. *Infection and immunity*. 2006;74(2):1161-1170.

Giuliano M, Galluzzo CM, Germinario EAP, Amici R, Bassani L, Dehò L, Vyankandondera J, Mmirro F, Okong P, Vella S. Selection of resistance mutations in children receiving prophylaxis with lamivudine or nevirapine for the prevention of postnatal transmission of HIV. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2006;42(1):131-133.

Giusi G, Facciolo RM, Canonaco M, Alleva E, Belloni V, Dessi-Fulgheri F, Santucci D. The endocrine disruptor atrazine accounts for a dimorphic somatostatinergic neuronal expression pattern in mice. *Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology*. 2006;89(1):257-264.

Giusti A, Conti S, Di Lorenzo G, Donati S, Perra A, Grandolfo M. L'apporto delle ostetriche italiane nella promozione dell'allattamento al seno: un'esperienza nazionale di formazione a cascata. *Igiene e sanità pubblica*. 2006;62(1):53-67.

Gizzarelli F, Corinti S, Barletta B, Iacovacci P, Brunetto B, Butteroni C, Afferni C, Onori R, Miraglia M, Panzini G, Di Felice G, Tinghino R. Evaluation of allergenicity of genetically modified soybean protein extract in a murine model of oral allergen-specific sensitization. *Clinical and experimental allergy*. 2006;36(2):238-248.

Goletti D, Macchia I, Leone P, Pace M, Sernicola L, Pavone Cossut MR, Maggiorella MT, Cafaro A, Ensoli B, Titti F. Innate anti-viral immunity is associated with the protection elicited by the Simian Immunodeficiency Virus (SIV) live attenuated virus vaccine in cynomolgus monkeys. *Medical science monitor*. 2006;12(10):BR330-BR340.

Gonzalez L, Agullo Ortuno MT, Garcia-Martinez JM, Calcabrini A, Gamallo C, Palacios J, Aranda A, Martin-Pérez J. Role of c-Src in human MCF7 breast cancer cell tumorigenesis. *Journal of biological chemistry*. 2006;281(30):20851-20864.

Gradoni L. Vaccines against leishmaniasis: state of the art. *Veterinary research communications*. 2006;30(Suppl 1):59-63.

Gramiccia M. Update sulla diagnosi di laboratorio della Leishmaniosi umana [proceedings]. *Giornale italiano di malattie infettive*. 2006;12:20.

Grammaldo LG, Giampà T, Quarato P, Picardi A, Mascia A, Sparano A, Meldolesi GN, Sebastiano F, Esposito V, Di Gennaro G. Lateralizing value of memory tests in drug-resistant temporal lobe epilepsy. *European journal of neurology*. 2006;13(4):371-376.

Grande E, Inghelmann R, Francisci S, Verdecchia A, Micheli A, De Angelis R. Estimating regional cancer burden in countries with partial registration coverage: an application to all malignant neoplasms in Italy over the period 1970-2010. *European journal of cancer*. 2006;42(18):3236-3245.

Grande NM, Plotino G, Pecci R, Bedini R, Malagnino VA, Somma F. Cyclic fatigue resistance and three-dimensional analysis of instruments from two nickel-titanium rotary systems. *International endodontic journal*. 2006;39(10):755-763.

Grande S, Palma A, Luciani AM, Sordi P, Ranghiasi C, Guidoni L, Viti V. Dosimetric performances of optically detected Fricke gel [proceedings]. *Journal of physics A: Mathematical and general*. 2006;56:307-309.

Grandolfo M. Dal modello biomedico a quello sociale: il percorso nascita in Italia. *Il mondodomani*. 2006;(2):17-19.

Grandolfo M. La salute della donna e dell'età evolutiva. *Polizia sicurezza sanitaria*. 2006;14(87):44-47.

Granstrem O, Adriani W, Shumilina M, Izykenova G, Dambinova S, Laviola G. Specific changes in levels of autoantibodies to glutamate and opiate receptors induced by morphine administration in rats. *Neuroscience letters*. 2006;403(1-2):1-5.

Grazzini G, Hassan HJ, Aprili G. Haemovigilance. *Vox sanguinis*. 2006;90:223-225.

Grigioni M, Caprari P, Tarzia A, D'Avenio G. Reply to the letter of Nathan J. Quinlan: notes on Reynolds stresses and two-phase flows [letter]. *Journal of biomechanics*. 2006;39(13):2542-2544.

Grigioni M, Carotti A, Del Gaudio C, Morbiducci U, Albanese SB, D'Avenio G. Multiresolution analysis of heart rate variability as investigational tool in experimental fetal cardiac surgery. *Annals of biomedical engineering*. 2006;34(5):799-809.

Grigioni M, D'Avenio G, Amodeo A, Di Donato RM. Power dissipation associated with surgical operations' hemodynamics: critical issues and application to the total cavopulmonary connection. *Journal of biomechanics*. 2006;39(8):1583-1594.

Grigioni M. Ingegneria dei tessuti per valvole cardiache innovative. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(11):7.

Guandalini E. Il farmaco veterinario in acquacoltura. Quadro legislativo: norme comunitarie e nazionali. *I quaderni dell'acquacoltura*. 2006;12:13-28.

Guerriero R, Parolini I, Testa U, Samoggia P, Petrucci E, Sargiacomo M, Chelucci C, Gabbianelli M, Peschle C. Inhibition of TPO-induced MEK or mTOR activity induces opposite effects on the ploidy of human differentiating megakaryocytes. *Journal of cell science*. 2006;119(Pt 4):744-752.

Guidoni L, Giovannini C, Grande S, Luciani AM, Palma A, Rosi A, Saporà O, Viti V. Applicazioni della spettroscopia 1H MR allo studio degli effetti delle radiazioni in colture cellulari [abstract]. *Bollettino SIRR*. 2006;9(2 Suppl):37.

Hailu A, Di Muccio T, Abebe T, Hunegnaw M, Kager PA, Gramiccia M. Isolation of *Leishmania tropica* from an Ethiopian cutaneous leishmaniasis patient. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2006;100(1):53-58.

Hammer SM, Saag MS, Schechter M, Montaner JS, Schooley RT, Jacobsen DM, Thompson MA, Carpenter CC, Fischl MA, Gazzard BG, Gatell JM, Hirsch MS, Katzenstein DA, Richman DD, Vella S, Yeni PG, Volberding PA. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the international AIDS Society-USA Panel. *JAMA-Journal of the American Medical Association*. 2006;296(7):827-843.

HAPPEX collaboration, Aniol K, Armstrong D, Averett T, Benaoum H, Bertin P, et al., Cusanno F, Frullani S, Garibaldi F. Constraints on the nucleon strange form factors at  $Q^2 \sim 0.1 \text{ GeV}^2$ . *Physics letters B*. 2006;635:275-279.

Hjertqvist M, Luzzi I, Lofdahl S, Olsson A, Radal J, Andersson Y. Unusual phage pattern of *Salmonella* Typhimurium isolated from Swedish patients and Italian salami. *Eurosurveillance*. 2006;11(2).

Hopkins KL, Liebana E, Villa L, Batchelor M, Threlfall JE, Carattoli A. Replicon typing of plasmids carrying CTX-M or CMY  $\beta$ -lactamases circulating among *Salmonella* and *Escherichia coli* isolates. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006;50(9):3203-3206.

Hufnagel M, Carey V, Baldassarri L, Reinert RR, Huebner J. Distribution of four capsular serotypes of *Enterococcus faecalis* among clinical isolates from different geographical origins and infection sites. *Infection*. 2006;34(1):22-25.

Iacopini G, Frontespezi S, Vitale MA, Villotti G, Bella A, D'Alba L, De Cesare A, Iacopini F. Routine ileoscopy at colonoscopy: a prospective evaluation of learning curve and skill-keeping line. *Gastrointestinal endoscopy*. 2006;63(2):250-256.

Iavicoli I, Bocca B, Caimi S, Alimonti A, Carelli G, Bergamaschi A. Biomonitoraggio dell'iridio in una popolazione urbana. *Giornale italiano di medicina del lavoro e ergonomia*. 2006;28(2):202-203.

Iavicoli I, Falcone G, Alessandrelli M, Cresti R, De Santis V, Salvatori S, Alimonti A, Carelli G. The release of metals from metal-on-metal surface arthroplasty of the hip. *Journal of trace elements in medicine and biology*. 2006;20:25-31.



Indovina P, Ferrante A, Rainaldi G, Santini MT. Hypoxia and ionizing radiation: changes in adhesive properties and cell adhesion molecule expression in MG-63 three-dimensional tumor spheroids. *Cell communication & adhesion*. 2006;13(3):185-198.

Ingrosso L, Novoa B, Dalla Valle AZ, Cardone F, Aranguren R, Sbriccoli M, Bevivino S, Iriti M, Liu Q, Vetrugno V, Lu M, Faoro F, Ciappellano S, Figueras A, Pocchiari M. Scrapie infectivity is quickly cleared in tissues of orally-infected farmed fish. *BMC Veterinary research*. 2006;2:21.

INITIO Trial International Co-ordinating Committee, Yeni PG, Cooper DA, Aboulker J, Babiker A, Carey D, Darbyshire J, Florida M, Girard P, Goodall R, Hooker M, Mijch A, Meiffredy V, Salzberger B. Virological and immunological outcomes at 3 years after starting antiretroviral therapy with regimens containing non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, protease inhibitor, or both in INITIO: open-label randomised trial. *Lancet*. 2006;368(9532):287-298.

Inzitari M, Di Carlo A, Baldereschi M, Pracucci G, Maggi S, Gandolfo C, Bonaiuto S, Farchi G, Scafato E, Carbonin P, Inzitari D, the ILSA Working Group. Risk and predictors of motor-performance decline in a normally functioning population-based sample of elderly subjects: the Italian longitudinal study on aging. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2006;54(2):318-324.

Iorio AM, Neri M, Lepri E, Camilloni B, Basileo M, Sigismondi N, Fabiani C, Calzoletti L, Puzelli S, Donatelli I. An influenza A/H3 outbreak during the 2004/2005 winter in elderly vaccinated people living in a nursing home. *Vaccine*. 2006;24(44-46):6615-6619.

Iorio E, Ricci A, Pisanu ME, Di Vito M, Canese R, Mezzanzanica D, Canevari S, Podo F. Activation of PC cycle enzymes in human epithelial ovarian carcinoma cells [abstract]. *Magma*. 2006;19(Suppl 1):50.

Iorio E, Ricci A, Pisanu ME, Spadaro F, Ramoni C, Di Vito M, Mezzanzanica D, Canevari S, Podo F. Phosphatidylcholine cycle enzymes are activated in human epithelial ovarian carcinoma [abstract]. *Italian journal of biochemistry*. 2006;55(1-2):56.

Iorio E, Ricci A, Pisanu ME, Spadaro F, Ramoni C, Di Vito M, Mezzanzanica D, Canevari S, Podo F. Phosphatidylcholine cycle enzymes are activated in human epithelial ovarian carcinoma [abstract]. *Italian journal of biochemistry*. 2006;55(1-2):56.

Jenner C, Reali G, Puopolo M, Silveri MC. Can cognitive and behavioural disorders differentiate frontal variant-frontotemporal dementia from Alzheimer's disease at early stages? *Behavioural neurology*. 2006;17(2):89-95.

Kamphuis MH, Kalmijn S, Tijhuis M, Geerlings MI, Giampaoli S, Nissinen A, Grobbee DE, Kromhout D. Depressive symptoms as risk factor of cardiovascular mortality in older European men: the Finland, Italy and Netherlands Elderly (FINE) study. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation*. 2006;13(2):199-206.

Khatri ML, Haider N, Di Muccio T, Gramiccia M. Cutaneous leishmaniasis in Yemen: clinicoepidemiologic features and a preliminary report on species identification. *International journal of dermatology*. 2006;45(1):40-45.

Kirsch-Volders M, Mateuca RA, Roelants M, Tremp A, Zeiger E, Bonassi S, Holland N, Chang WP, Aka PV, De Boeck M, Godderis L, Haufroid V, Ishikawa H, Laffon B, Marcos R, Migliore L, Norppa H, Teixeira JP, Zijno A, Fenech M. The effects of GSTM1 and GSTT1 polymorphisms on micronucleus frequencies in human lymphocytes in vivo. *Cancer epidemiology, biomarkers and prevention*. 2006;15(5):1038-1042.

- Knellwolk AL, Panei P, Arcieri R, Vella S. Failure to diagnose ADHD correctly puts children in danger [letter]. *Italian journal of pediatrics*. 2006;32:136-137.
- Kondili L, Chionne P, Porcaro A, Madonna E, Taffon S, Resuli B, Taliani G, Rapicetta M. Seroprevalence of hepatitis E virus (HEV) antibody and the possible association with chronic liver disease: a case-control study in Albania. *Epidemiology and infection*. 2006;134(1):95-101.
- Kondili L, Genovese D, Argentini C, Chionne P, Toscani P, Fabro R, Cocconi R. Nosocomial transmission in simultaneous outbreaks of hepatitis C and B virus infections in a hemodialysis center. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 2006;25(8):527-531.
- Kondili LA, Genovese D, Argentini C, Chionne P, Toscani P, Fabro R, Cocconi R, Rapicetta M. Nosocomial transmission in simultaneous outbreaks of hepatitis C and B virus infections in a hemodialysis center. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 2006;25(8):527-531.
- Kreidl P, Stifter E, Aschbacher R, Nienstedt F, Unterhuber H, Barone S, Huemer HP, Carattoli A, Moroder L, Ciofi Degli Atti ML, Rota MC, Morosetti G, Larcher C. Anthrax in animals and a farmer in Alto Adige, Italy. *Euro surveillance*. 2006;11(2).
- La Pera G, Carderi A, Marianantoni Z, Lentini M, Taggi F. The role of sexual dysfunctions in inducing the use of drug in young males. *Archivio italiano di urologia, andrologia*. 2006;78(3):101-106.
- La Pera G, Carderi A, Marianantoni Z, Peris F, Lentini M, Taggi F. The role of sexual dysfunctions in inducing the use of drug in young males. *Archivio italiano di urologia, andrologia*. 2006;78(1):101-106.
- La Rocca C, Mantovani A. From environment to food: the case of PCB. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;42(04):410-416.
- La Rosa G, De Carolis E, Riccardi C, Mansi A, Paba E, Alquati C, Bestetti G, Muscillo M. Genetic diversity of bacterial strains isolated from soils, contaminated with polycyclic aromatic hydrocarbons, by 16S rRNA gene sequencing and amplified fragment length polymorphism fingerprinting. *Journal of microbiology and biotechnology*. 2006;161(2):150-157.
- La Rosa G, Muscillo M, Di Grazia A, Fontana S, Iaconelli M, Tollis M. Validation of RT-PCR assays for molecular characterization of porcine teschovirus and enteroviruses. *Journal of veterinary medicine. B, Infectious diseases and veterinary public health*. 2006;53(6):257-265.
- La Rosa G, Muscillo M, Iaconelli M, Di Grazia A, Fontana S, Sali M, De Carolis E, Cattani P, Manzara S, Fadda G. Molecular characterization of human adenoviruses isolated in Italy. *New microbiologica*. 2006;29(3):177-184.
- La Rosa G, Muscillo M, Sali M, De Carolis E, Marianelli C, Ciuchini F, Fasanella A, Adone R. Molecular study of genes involved in virulence regulatory pathways in Bacillus anthracis vaccine strain "Carbosap". *New microbiologica*. 2006;29(4):307-310.
- Lagorio S, Forastiere F, Pistelli R, Iavarone I, Michelozzi P, Fano V, Marconi A, Ziemacki G, Ostro BD. Air pollution and lung function among susceptible adult subjects: a panel study. *Environmental health: a global access science source*. 2006;5(11).
- Lalle M, Salzano AM, Crescenzi M, Pozio E. The giardia duodenalis 14-3-3 protein is post-translationally modified by phosphorylation and polyglycylation of the c-terminal tail. *Journal of biological chemistry*. 2006;281(8):5137-5148.

Landolina M, Gasparini M, Lunati M, Valsecchi S, Censi F, Calcagnini G, Triventi M, Bartolini P. On the correlation between minor ventricular arrhythmias and ventricular fibrillation in patients implanted with biventricular ICD [abstract]. *Giornale italiano di aritmologia e cardiostimolazione*. 2006;9(4):71.

Lapenta C, Santini SM, Spada M, Donati S, Urbani F, Accapezzato D, Franceschini D, Andreotti M, Barnaba V, Belardelli F. IFN- $\alpha$ -conditioned dendritic cells are highly efficient in inducing cross-priming CD8<sup>+</sup> T-cells against exogenous viral antigens. *European journal of immunology*. 2006;36(8):2046-2060.

Lauria L, Ballard TJ, Caldora M, Mazzanti C, Verdecchia A. Reproductive disorders and pregnancy outcomes among women flight attendants. *Aviation space and environmental medicine*. 2006;77(5):533-539.

Lauria L, Settini L, Spinelli A, Figà Talamanca I. Exposure to pesticides and time to pregnancy among female greenhouse workers. *Reproductive toxicology*. 2006;22(3):425-430.

Laviola G, Adriani W, Gaudino C, Marino R, Keller F. Paradoxical effects of prenatal acetylcholinesterase blockade on neuro-behavioral development and drug-induced stereotypies in reeler mutant mice. *Psychopharmacology*. 2006;187(3):331-344.

le Guyader FS, Bon F, De Medici D, Parnaudeau S, Bertone A, Crudeli S, Doyle A, Zidane M, Suffredini E, Kohli E, Maddalo F, Monini M, Gallay A, Pommepuy M, Pothier P, Ruggeri FM. Detection of multiple noroviruses associated with an international gastroenteritis outbreak linked to oyster consumption. *Journal of clinical microbiology*. 2006;44(11):3878-3882.

Leonardi F, Salvati S. Pro- and antioxidant effect of docosahexaenoic acid in C6 glioma cells. *Progress in nutrition*. 2006;8(2).

Leonardi M, Borroni R, Gennaro M. Veterinary medicine in disasters. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;42(04):417-421.

Leoni C, Buratti FM, Testai E. Fenthion bioactivation by recombinant human CYPs and FMO [abstract]. *Drug Metabolism Reviews*. 2006;38(1):100-101.

Leopardi P, Marcon F, Caiola S, Cafolla A, Siniscalchi E, Zijno A, Crebelli R. Effects of folic acid deficiency and MTHFR C677T polymorphism on spontaneous and radiation-induced micronuclei in human lymphocytes. *Mutagenesis*. 2006;21(5):327-333.

Lista F, Faggioni G, Valjevac S, Ciammaruconi A, Vaissaire J, le Doujet C, Gorgé O, De Santis R, Carattoli A, Ciervo A, Fasanella A, Orsini F, D'Amelio R, Pourcel C, Cassone A, Vergnaud G. Genotyping of *Bacillus anthracis* strains based on automated capillary 25-loci multiple locus variable-number tandem repeats analysis. *BMC microbiology*. 2006;6(1):33.

Loizzo A, Loizzo S, Galietta G, Caiola S, Spampinato S, Campana G, Seghieri G, Ghirlanda G, Franconi F. Overweight and metabolic and hormonal parameter disruption are induced in adult male mice by manipulations during lactation period. *Pediatric research*. 2006;59(1):111-115.

Loli A, Tzouvelekis LS, Tzelepi E, Carattoli A, Vatopoulos A, Tassios PT, Miriagou V. Sources of diversity of carbapenem resistance levels in *Klebsiella pneumoniae* carrying blaVIM-1. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2006;58(3):669-672.

Longhi G, Pietropaolo V, Mischitelli M, Longhi C, Conte MP, Marchetti M, Tinari A, Valenti P, Degener AM, Seganti L, Superti F. Lactoferrin inhibits early steps of human BK polyomavirus infection. *Antiviral research*. 2006;72(2):145-152.

- Longo B, Pantosti A, Luzzi I, Placanica P, Gallo S, Tarasi A, Di Sora F, Monaco M, Dionisi AM, Volpe I, Montella F, Cassone A, Rezza G. An outbreak of *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit: epidemiological and molecular findings [letter]. *Journal of hospital infection*. 2006;64(3):303-305.
- Lopez-Vilchez MA, Seidel V, Farré M, García-Algar O, Pichini S, Mur A. Areca-nut abuse and neonatal withdrawal syndrome. *Pediatrics*. 2006;117(1):129-131.
- Loreti S, Vilarò MT, Visentin S, Rees H, Levey AI, Tata AM. Rat Schwann cells express M1-M4 muscarinic receptor subtypes. *Journal of neuroscience research*. 2006;84(1):97-105.
- Lucantoni G, Pietraforte D, Matarrese P, Gambardella L, Metere A, Paone G, Li Bianchi E, Straface E. The red blood cell as a bio-sensor for monitoring oxidative imbalance in chronic obstructive pulmonary disease: an ex vivo and in vitro study. *Antioxidants & redox signaling*. 2006;8(7):1171-1182.
- Luciani AM, Palma A, Adorante N, Barone P, Grande S, Ranghiasi C, Rosi A, Guidoni L, Viti V. Optical images of dose distributions in gel-fricke: dosimetric performances of the gel. *Radiation protection dosimetry*. 2006.
- Lugini L, Matarrese P, Tinari A, Lozupone F, Federici C, Iessi E, Gentile M, Luciani F, Parmiani G, Rivoltini L, Malorni W, Fais S. Cannibalism of live lymphocytes by human metastatic but not primary melanoma cells. *Cancer research*. 2006;66(7):3629-3638.
- Lulli V, Romania P, Morsilli O, Gabbianelli M, Pagliuca A, Mazzeo S, Testa U, Peschle C, Marziali G. Overexpression of Ets-1 in human hematopoietic progenitor cells blocks erythroid and promotes megakaryocytic differentiation. *Cell death and differentiation*. 2006;13(7):1064-1074.
- Macri A, Purificato I, Tollis M. Availability of veterinary medicinal products for food producing minor animal species in the Mediterranean area. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;42(04):422-426.
- Madeddu G, Calia GM, Lovigu C, Mannazzu I, Maida I, Babudieri S, Rezza G, Mura MS. L'epidemia da HIV/AIDS in Provincia di Sassari nell'era della terapia antiretrovirale combinata. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;42(02):197-202.
- Maffi D, Pasquino MT, D'Apice MR, Caprari P, Caforio MP, Cianciulli P, Sorrentino F, Novelli G, Salvati A. Nuove mutazioni della Glucosio-6-fosfato deidrogenasi nella popolazione del Lazio [abstract]. *Biochimica clinica*. 2006;30(4):200.
- Maggini M, Raschetti R, Sorrentino GC, Caffari B, Bianchi C, Sfriso P, Sottosanti L, Todesco S. A cohort study on effectiveness and safety of TNF-blockers in severe rheumatoid arthritis [abstract]. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2006;15(Suppl 1):S97.
- Maggini M, Raschetti R. IGEA: un progetto per la gestione integrata del diabete. *Il diabete*. 2006;18(4):250-252.
- Maggini M, Vanacore N, Raschetti R. Cholinesterase inhibitors: drugs looking for a disease? *PLoS medicine*. 2006;3(4):e140.
- Maggini M. Il Progetto IGEA. Integrazione, Gestione e Assistenza per la malattia diabetica [www.epicentro.iss.it/igea](http://www.epicentro.iss.it/igea). *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(09):14.
- Malik A, Tóth I, Beutin L, Schmidt H, Taminiau B, Dow MA, Morabito S, Oswald E, Mainil J, Nagy B. Serotypes and intimin types of intestinal and faecal strains of eae+ *Escherichia coli* from weaned pigs. *Veterinary microbiology*. 2006;114(1-2):82-93.

Malorni W, Fiorentini C. Is the Rac GTPase-activating toxin CNF1 a smart hijacker of host cell fate? *FASEB journal*. 2006;20(6):606-609.

Mancinelli R, Binetti R, Ceccanti M. Female drinking, environment and biological markers. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;42(01):31-38.

Mancinelli R, Ceccanti M, ed. Teratogenic effect of alcohol: from the defence of woman health to the prevention of prenatal damage. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;42(01):1-66.

Mantovani A, Maranghi F. Assessment of feed additives and contaminants: an essential component of food safety. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;42(04):427-432.

Marcello I, Costamagna FM. La banca dati cancerogeni. *Notiziario INCA*. 2006;(Suppl 4-5):49-60.

Marchei E, Pellegrini M, Pacifici R, Palmi I, Lozano J, Garcia-Algar O, Pichini S. Quantification of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol and its major metabolites in meconium by gas chromatographic-mass spectrometric assay: assay validation and preliminary results of the "Meconium Project". *Therapeutic drug monitoring*. 2006;28(5):700-706.

Marchei E, Pellegrini M, Pacifici R, Zuccaro P, Pichini S. A rapid and simple procedure for the determination of ephedrine alkaloids in dietary supplements by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2006;41(4):1633-1641.

Marchei E, Pichini S, Pacifici R, Pellegrini M, Zuccaro P. A rapid and simple procedure for the determination of synephrine in dietary supplements by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2006;41(4):1468-1472.

Marcucci F, Mele A, Spada E, Candido A, Bianco E, Pulsoni A, Chionne P, Madonna E, Cotichini R, Barbui AM, De Renzo A, Dore F, Iannitto E, Liso V, Martino B, Montanaro M, Pagano L, Musto P, Rapicetta M. High prevalence of hepatitis B virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2006;91(4):554-557.

Margutti P, Delunardo F, Ortona E. Autoantibodies associated with psychiatric disorders. *Current neurovascular research*. 2006;3(2):149-157.

Mari F, Di Bonaventura C, Vanacore N, Fattouch J, Vaudano AE, Egeo G, Manfredi M, Berardelli A, Prencipe M, Giallonardo AT. Video-EEG-based study of psychogenic seizures: differential characteristics in patients with and without epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47(Suppl 5):64-67.

Marianelli C, Ciuchini F, Tarantino M, Pasquali P, Adone R. Molecular characterization of the rpoB gene in *Brucella* species: new potential molecular markers for genotyping. *Microbes and infection*. 2006;8:860-865.

Mariotto AB, Yabroff KR, Feuer EJ, De Angelis R, Brown M. Projecting the number of patients with colorectal carcinoma by phases of care in the US: 2000-2020. *Cancer causes and control*. 2006;17(10):1215-1226.

Maroli M, Gradoni L, Khoury C, Bianchi R, Nicoli Aldini R, Gramiccia M. Entomological survey on phlebotomine sandflies (Diptera: Psychodidae) in three sub-Alpine valleys of Lombardy region, northern Italy [abstract]. *Parassitologia*. 2006;48(1-2):159.

Maroli M, Khoury C. Current approaches to the prevention and control of leishmaniasis vectors. *Veterinary research communications*. 2006;30(Suppl 1):49-52.

Marolla F, Luchino F, Donati S, Grandolfo M. Quali fattori influenzano l'allattamento al seno? Indagine nel laboratorio dei pediatri di famiglia di Roma alla prima visita. *Quaderni ACP*. 2006;13(1):6-10.

Marta I, Alquati C, Morgia P, Mansi A, Scotti R, Nicolini L, Papacchini M. Siti contaminati: valutazione del metabolismo, della crescita e della caratterizzazione genetica di ceppi microbici wild-type residenti in grado di metabolizzare naftalene. *Prevenzione oggi*. 2006;2(3-4):35-50.

Martelli F, Armocida D. Health technology assessment in Italy: past experiences and perspectives. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries*. 2006;2(2):43-46.

Martelli F. Adozione della codifica GMDN nel contesto normativo della certificazione dei dispositivi medici. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006.

Marti D, Deco G, Del Giudice P, Mattia M. Reward-biased probabilistic decision-making: Mean-field predictions and spiking simulations. *Neurocomputing*. 2006;69:1175-1178.

Martino A, Sacchi A, Colizzi V, Vendetti S. Mycobacteria and dendritic cell differentiation: escape or control of immunity [letter]. *Immunology letters*. 2006;102(1):115-117.

Martire A, Domenici MR, Potenza RL, Peponi R, Felici F, Tebano MT, Popoli P. BDNF-induced modulation of synaptic transmission requires functional adenosine A2A receptors in the mouse hippocampus [abstract]. *Purinergic signalling*. 2006;2(2):129.

Masella R, Vari R, D'Archivio M, Santangelo C, Scazzocchio B, Maggiorella MT, Sernicola L, Titti F, Sanchez M, Di Mario U, Leto G, Giovannini C. Oxidised LDL modulate adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes by affecting the balance between cell proliferation and differentiation. *FEBS letters*. 2006;580(10):2421-2429.

Massella M, Bucciardini R, Fragola V. Qualità della vita del paziente: outcome per una migliore valutazione di strategie terapeutiche. Seminario presso l'istituto superiore di sanità. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(4):3-6.

Mattei D, Cataudella S, Mancini L, Tancioni L, Migliore L. Tiber river quality in the stretch of a sewage treatment plant: effects of river water or disinfectants to *Daphnia* and structure of benthic macroinvertebrates community. *Water, air, and soil pollution*. 2006;177:441-455.

Mattei E, Triventi M, Calcagnini G, Censi F, Bartolini P. MRI in patients with implantable devices: a numerical model for the evaluation of lead heating. *Computers in cardiology*. 2006;33:809-812.

Mattei F, Schiavoni G, Borghi P, Venditti M, Canini I, Sestili P, Pietraforte I, Morse HC, Ramoni C, Belardelli F, Gabriele L. ICSBP/IRF-8 differentially regulates antigen uptake during dendritic cell development and affects antigen presentation to CD4+ T cells. *Blood*. 2006;108(2):609-617.

Meco G, Editto F, Epifanio A, Morgante F, Valente M, Vanacore N, Di Rosa A, Morgante L. Leveticetam in tardive dyskinesia. *Clinical neuropharmacology*. 2006;29(5):265-268.

Meldolesi GN, Picardi A, Quarato P, Grammaldo LG, Esposito V, Mascia A, Sparano A, Morosini P, Di Gennaro G. Factors associated with generic and disease-specific quality of life in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy research*. 2006;69(2):135-146.

Menegon M, Majori G, Severini C. Genetic variations of the *Plasmodium vivax* dihydropteroate synthase gene. *Acta tropica*. 2006;98(2):196-199.

Menegon M, Sannella AR, Severini C, Paglia MG, Matteelli A, Caramello P, Severini F, Taramelli D, Majori G. Epidemiologia molecolare della malaria d'importazione in Italia: l'impiego di marcatori genetici e di saggi di sensibilità in vitro nello studio del clorochino-resistenza in *Plasmodium falciparum*. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;42(02):203-210.

Menichini E, Barbera S, Merli F, Settimo GV, Viviano G. Atmospheric bulk deposition of carcinogenic PAHs in a rural area in southern Italy. *Polycyclic aromatic compounds*. 2006;26:253-263.

Menichini E, Belladonna V, Bergoglio F, Gabrieli C, Ceccanti M, Rossi I, Cellini L, Corradetti E, Grechi D, Tricarico V, Rosa M, Zemello C, Spiazzi A, Stella A, Valerio F, Trevisani GR, Villalta R. Trend of atmospheric benzo[a]pyrene in Italy before the adoption of the European directive on PAHs. *Polycyclic aromatic compounds*. 2006;26:79-92.

Menniti Ippolito F, Da Cas R, Bolli M, Capuano A, Traversa G. Multicenter Study on Adverse Drug Reactions in Children. A multicenter study on adverse drug and vaccine reactions in children [abstract]. *Drug safety: an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2006;29(10):914.

Menniti Ippolito F, Da Cas R, Bolli M, Capuano A, Traversa G. Adverse drug reactions in children: a multicenter study in Italy [abstract]. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2006;5(Suppl 1):S11.

Menniti Ippolito F, Traversa G, Da Cas R, Leone R, Caputi AP. Niflumic acid and mucocutaneous reactions [letter]. *Pediatrics*. 2006;117(1):253-254.

Messineo V, Mattei D, Melchiorre S, Salvatore G, Bogianni S, Salzano R, Mazza R, Capelli G, Bruno M. Microcystin diversity in a *Planktothrix rubescens* population from Lake Albano (Central Italy). *Toxicon*. 2006;48(2):160-174.

Metere A, Mallozzi C, Minetti M, Domenici MR, Pezzola A, Popoli P, Di Stasi AMM. Quinolinic acid modulates the activity of src family kinases in rat striatum: in vivo and in vitro studies. *Journal of neurochemistry*. 2006;97(5):1327-1336.

Meyer TE, Kovacs SJ, Ehsani AA, Klein S, Holloszy JO, Fontana L. Long-term caloric restriction ameliorates the decline in diastolic function in humans. *Journal of the American college of cardiology*. 2006;47(2):398-402.

Migliaccio AR, Leone L. Il ritorno dei Romei - I network di eccellenza europei " Marie Curie" per la formazione bio-medica. *Polizia e sicurezza sanitaria*. 2006;14(85):5-11.

Migliaccio AR, Philipsen S. Reflections on the European Union Eurythron Network Meeting "Molecular control of erythropoiesis," September 22-23, 2005, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy. *Stem cells*. 2006;24(11):2478-2482.

Migliaccio AR, Philipsen S. The return of Romeo. Scientists' international mobility and the future of research in Europe. *EMBO reports*. 2006;7(11):1067-1071.

Migliaccio G, Leone L. Staminali... a parole (A-B). *Notizie brevi dal Policlinico di Milano*. 2006;24(2):17.

Miller I, Jarvis T, Pozio E. Epidemiological investigations on *Trichinella* infections in farmed fur animals of Estonia. *Veterinary parasitology*. 2006;139(1-3): 140-144.

Minetti M, Malorni W. Redox control of red blood cell biology: the red blood cell as a target and source of prooxidant species. *Antioxidants & redox signaling*. 2006;8(7):1165-1169.

Minghetti L, Greco A, Puopolo M, Combrinck M, Warden D, Smith DA. Peripheral reductive capacity is associated with cognitive performance and survival in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*. 2006;3:4.

Mingozzi O, Aprile V, D'Argenzio A, Lopresti S, Mingozzi O, Scondotto S, Perra A, Kodra Y, Caffari B, Binkin N. QUADRI: a national survey of the quality of care for diabetic persons in Italy [abstract]. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2006;15(Suppl 1):S209.

Miniero R, Ceretti G, Cherin E, Dellatte E, De Luca S, Ferri F, Fochi I, Fulgenzi AR, Grim F, Iacovella N, Ingelido AM, Vio P, di Domenico A. Persistent and toxic substances in the Venice lagoon biota: an approach for quantitative data analysis for risk management. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;42(04):453-460.

Mirabella F, Trecca L, Balbi A, Dagianti F, Pucci L, Realacci M, Morosini P. Un approccio innovativo applicabile nella routine dei servizi per la valutazione preliminare di efficacia di un intervento complesso: il caso di un programma riabilitativo multimodale imperniato sulle attività sportive. *Psichiatria di comunità*. 2006;5(3):201-211.

Miraglia M, Brera C, Debegnach F. Valutare il rischio da micotossine. *L'Informatore agrario*. 2006;12(Suppl 1):14-15.

Miriagou V, Carattoli A, Fanning S. Antimicrobial resistance islands: resistance gene clusters in Salmonella chromosome and plasmids. *Microbes and infection*. 2006;8(7):1923-1930.

Mondello F, De Bernardis F, Girolamo A, Cassone A, Salvatore G. In vivo activity of terpinen-4-ol, the main bioactive component of *Melaleuca alternifolia* Cheel (tea tree) oil against azole-susceptible and -resistant human pathogenic *Candida* species. *BMC infectious diseases*. 2006;6:158.

Monini P, Toschi E, Sgadari C, Bacigalupo I, Palladino C, Carlei D, Barillari G, Ensoli B. The use of HAART for biological tumour therapy. *Journal of HIV therapy*. 2006;11(3):53-56.

Montesoro E, Castelli G, Morsilli O, Nisini R, Stafnes M, Carè A, Peschle C, Chelucci C. Unilineage monocytopenia in hematopoietic progenitor culture: switching cytokine treatment at all Mo developmental stages induces differentiation into dendritic cells. *Cell death and differentiation*. 2006;13(2):250-259.

Morace G, Donatelli I. Il piano pandemico italiano. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(7-8):27-29.

Morciano C, Badoni G, Seccareccia F, Torre M. Indicatori e modelli di valutazione dell'esito in sanità pubblica: il progetto europeo EUPHORIC. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(12):3-6.

Moretti S, Macchiarulo A, De Falco V, Avenia N, Barbi F, Carta C, Cavaliere A, Melillo RM, Passeri L, Santeusano F, Tartaglia M, Santoro M, Puxeddu E. Biochemical and molecular characterization of the novel BRAFv599Ins mutation detected in a classic papillary thyroid carcinoma. *Oncogene*. 2006;25(30):4235-4240.

Mormone E, Matarrese P, Tinari A, Cannella M, Maglione V, Farrace MG, Piacentini M, Frati L, Malorni W, Squitieri F. Genotype-dependent priming to self- and xeno-cannibalism in heterozygous and homozygous lymphoblasts from patients with Huntington's disease. *Journal of neurochemistry*. 2006;98(4):1090-1099.



Morosini P, Falasca P, De Stefani R, Mengolini B, Cadonna R, Mirabella F, Palumbo B. Sviluppo e prima applicazione di uno strumento per valutare la rete di rapporti sociali in una città. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;42(03):327-335.

Morosini P. Luci e ombre dell'assistenza psichiatrica in Italia. *L'Officina*. 2006;1-6.

Mosca M, Sanzini E, Aureli P. Le acque minerali naturali: come non perdersi in un bicchiere d'acqua. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(10):11-14.

Mucci N, Alessi M, Binetti R, Magliocchi MG. Profilo delle intossicazioni acute in Italia. Analisi dei dati registrati dai Centri antiveleni. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;42(03):268-276.

Muratori C, D'Aloja P, Superti F, Tinari A, Sol-Foulon N, Sparacio S, Bosch V, Schwartz O, Federico MPM. Generation and characterization of a stable cell population releasing fluorescent HIV-1-based Virus Like Particles in an inducible way. *BMC Biotechnology*. 2006;6:52.

Mustazza C, Borioni A, Sestili I, Sbraccia M, Rodomonte A, Ferretti R, Del Giudice MR. Synthesis and evaluation as NOP ligands of some spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazolin]-4'(3'H)-ones and spiro[piperidine-4,5'(6'H)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines]. *Chemical & pharmaceutical bulletin*. 2006;54(5):611-622.

Musti M, Bruno C, Cassano F, Caputo A, Cauzillo G, Cavone D, Convertini L, De Blasio A, De Mei B, Marra M, Montagano G, Schettino B, Zona A, Comba P. Consensus Conference "Sorveglianza sanitaria delle popolazioni esposte a fibre di tremolite nel territorio della ASL 3 - Lagonegro (PZ)". Roma 22 – 23 febbraio 2005. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;42(04):469-476.

Napolitano M, Berardi E, Bravo E. Effects of interactions with lipoproteins on macrophages cytokines secretion [abstract]. *Atherosclerosis supplements*. 2006;225.

Napolitano M, Bravo E. Evidence of dual pathways for lipid uptake during chylomicron remnant like-particles processing by human macrophages. *Journal of vascular research*. 2006;43(4):355-366.

Negri D, Borghi M, Baroncelli S, Macchia I, Buffa V, Sernicola L, Leone P, Titti F, Cara A. Identification of a cytotoxic T-lymphocyte (CTL) epitope recognized by Gag-specific CTLs in cynomolgus monkeys infected with simian/human immunodeficiency virus. *Journal of general virology*. 2006;87(Pt 11):3385-3392.

Nicoletti G, Schito G, Fadda G, Boros S, Nicolosi N, Marchese A, Spanu T, Pantosti A, Monaco M, Rezza G, Cassone A, Garaci E, Gruppo Cooperativo Infezioni Gravi ed Antibiotico Resistenza (CIGAR). Bacterial isolates from severe infections and their antibiotic-susceptibility pattern in Italy: a nationwide study in hospital setting. *Journal of chemotherapy*. 2006;18(6):589-602.

Nisticò L, Fagnani C, Coto I, Percopo S, Cotichini R, Limongelli MG, Paparo F, D'alfonso S, Giordano M, Sferlazzas C, Magazzù G, Greco L, Stazi MA, Momigliano-Richiardi P. Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins. *Gut*. 2006;55(6):803-808.

Nöckler K, Reckinger S, Pozio E. Trichinella spiralis and Trichinella pseudospiralis mixed infection in a wild boar (Sus scrofa) of Germany. *Veterinary parasitology*. 2006;37(3-4):364-368.

Nonno R, Di Bari MA, Cardone F, Vaccari G, Fazzi P, Dell'Omo G, Cartoni C, Ingrosso L, Boyle A, Galeno R, Sbriccoli M, Lipp HP, Bruce ME, Pocchiarri M, Agrimi U. Efficient transmission and characterization of Creutzfeldt-Jakob disease strains in bank voles. *PLoS pathogens*. 2006;2(2):e12.

Novais A, Canton R, Valverde A, Machado E, Galan J, Peixe L, Carattoli A, Baquero F, Coque TM. Dissemination and persistence of blaCTX-M-9 are linked to class 1 integrons containing CR1 associated

with defective transposon derivatives from Tn402 located in early antibiotic resistance plasmids of IncHI2, IncP1-a and IncFI groups. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006;50(8):2741-2750.

Ogliari A, Citterio A, Zanoni A, Fagnani C, Patriarca V, Cirrincione R, Stazi MA, Battaglia M. Genetic and environmental influences on anxiety dimensions in Italian twins evaluated with the SCARED questionnaire. *Journal of anxiety disorders*. 2006;20(6):760-777.

Oishi K, Gaengel K, Krishnamoorthy S, Kamiya K, Kim I, Ying H, Weber U, Perkins LA, Tartaglia M, Mlodzik M, Pick L, Gelb BD. Transgenic Drosophila models of Noonan syndrome causing PTPN11 gain-of-function mutations. *Human molecular genetics*. 2006;15(4):543-553.

Oliva G, Scalone A, Foglia Manzillo V, Gramiccia M, Pagano A, Di Muccio T, Gradoni L. Incidence and time course of Leishmania infections detected by parasitological, serologic and nested-PCR techniques in a cohort of naïve dogs exposed to three consecutive transmission seasons. *Journal of clinical microbiology*. 2006;44(4):1318-1322.

Olivetta E, Federico MPM. HIV-1 Nef protects human-monocyte-derived macrophages from HIV-1-induced apoptosis. *Experimental cell research*. 2006;316(6):890-900.

Olivieri M, Bodini A, Peroni DG, Costella S, Pacifici R, Piacentini GL, Boner AL, Zuccaro P. Passive smoking in asthmatic children: effect of a “smokefree house” measured by urinary cotinine levels. *Allergy and asthma proceedings*. 2006;27(4):350-353.

Onori S, Bortolin E, Calicchia A, Carosi A, De Angelis C, Grande S. Use of commercial alanine and tl dosimeters for dosimetry intercomparisons among Italian radiotherapy centers. *Radiation protection dosimetry*. 2006;1-4.

Orsi C, Trojani M, Donfrancesco C, Palmieri L, De Mei B, Dima F, Giampaoli S. Il piano di formazione per la valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(5):iii-iv.

Orsucci F, Giuliani A, Webber CLJ, Zbilut JP, Fonagy P, Mazza M. Combinatorics and synchronization in natural semiotics. *Physica A: Statistical mechanics and its applications*. 2006;665-676.

Pace T, Olivieri A, Sanchez M, Albanesi V, Picci L, Siden Kiamos I, Janse CJ, Waters AP, Pizzi E, Ponzi M. Set regulation in asexual and sexual plasmodium parasites reveals a novel mechanism of stage-specific expression. *Molecular microbiology*. 2006;60(4):870-882.

Paciello O, Oliva G, Gradoni L, Manna L, Papparella S. Inflammatory muscle disease in dogs is associated with Leishmania infantum [abstract]. *Neuromuscular disorders*. 2006;16:691.

Pacifici R, Rossi S, Spoletini R, Pizzi E, Mastrobattista L, Zuccaro P. Giornata mondiale senza tabacco 8. Convegno nazionale “Tabagismo e servizio sanitario nazionale”, Istituto superiore di sanità, Roma, 31 maggio 2006. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(6):11-13.

Pagano L, Gallamini A, Trapè G, Fianchi L, Mattei D, Todeschini G, Spadea A, Cinieri S, Iannitto E, Martelli M, Nosari AM, Di Bona E, Tosti ME, Petti MC, Falcucci P, Montanaro M, Pulsoni A, Larocca LM, Leone G, Intergruppo Italiano linfomi. NK/T-Cell lymphomas “nasal type”: an Italian multicentric retrospective survey. *Annals of oncology*. 2006;17(5):794-800.

Palange P, Testa U, Huertas A, Calabrò L, Antonucci R, Petrucci E, Pelosi E, Pasquini L, Satta A, Morici G, Vignola MA, Bonsignore MR. Circulating haemopoietic and endothelial progenitor cells are decreased in COPD. *European respiratory journal*. 2006;27(3):529-541.

Palazzesi S, Musumeci M, Catalano L, Patrizio M, Stati T, Michienzi S, di Certo MG, Mattei E, Vitelli L, Marano G. Pressure overload causes cardiac hypertrophy in  $\beta$ 1- and  $\beta$ 2-adrenergic receptor double knockout mice. *Journal of hypertension*. 2006;24(3):563-571.

Palma A, Grande S, Luciani AM, Guidoni L, Sordi P, Viti V. Dosimetria con tecniche ottiche nel gel Fricke-Agarosio-Arancio Xilenolo [abstract]. *Bollettino SIRR*. 2006;9(2 Suppl):20.

Palma A, Sordi P, Barone P, Grande S, Guidoni L, Luciani AM, Ranghiasi C, Viti V. Optical images of dose distributions in Fricke-Agarose-XO gel [abstract]. *Acta biophysica romana 2006. Atti*. 2006;23.

Palma C. Tachykinins and their receptors in human malignancies. *Current Drug Targets*. 2006;7(8):1043-1052.

Palmieri L, Donfrancesco C, Giampaoli S, Trojani M, Panico S, Vanuzzo D, Pilotto L, Cesana G, Ferrario M, Chiadini P, Segà R, Stamler J. Favorable cardiovascular risk profile and 10-year coronary heart disease incidence in women and men: results from the progetto CUORE. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation*. 2006;13(4):562-570.

Panei P, Knellwolf AL, Arcieri R, Costabile E, Di Nallo R, Popoli P, Vella S. A national register for the monitoring of adverse drug reactions in children and adolescents treated with psychostimulants [abstract]. *Drug safety: an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2006;29(10):915.

Panei P, Knellwolf AL, Arcieri R, Vella S. Absence of unfavorable effect of atomoxetine on growth in pediatric patients is still not yet demonstrated [letter]. *Pediatrics*. 2006;117(2):587-588.

Pani R, Bennati P, Betti M, Cinti MN, Pellegrini R, Mattioli M, Orsolini Cencelli V, Navarra F, Bollini D, Moschini G, Garibaldi F, De Notaristefani F. Lanthanum scintillation crystals for gamma ray imaging. *Nuclear instruments & methods in physics research section A-accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment*. 2006;567:294-297.

Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Del Parigi A, Capurso SA, Caselli RJ, Pilotto A, Scafato E, Capurso A, Solfrizzi V. Cognitive frailty: predementia syndrome and vascular risk factors. *Neurobiology of aging*. 2006;27(7):933-940.

Paoletti L, De Berardis B, Arrizza L, Granato V. Influence of tobacco smoke on indoor PM10 particulate matter characteristics. *Atmospheric environment*. 2006;40:3269-3280.

Paolini S, Morace R, Di Gennaro G, Picardi A, Grammaldo LG, Meldolesi GN, Quarato P, Raco A, Esposito V. Drug-resistant temporal lobe epilepsy due to cavernous malformations. *Neurosurgical focus*. 2006;21(1):e8.

Paracchini V, Nanni Costa A, Garte S, Taioli E. Role of simian virus 40 in cancer incidence in solid organ transplant patients. *British journal of cancer*. 2006;94(10):1533-1536.

Pardini M, Giannoni F, Palma C, Iona E, Cafaro A, Brunori L, Rinaldi M, Fazio VM, Laguardia ME, Carbonella DC, Magnani M, Ensoli B, Fattorini L, Cassone A. Immune response and protection by DNA vaccines expressing antigen 85B of Mycobacterium tuberculosis. *FEMS microbiology letters*. 2006;262(2):210-215.

Pasetto R, Bosco MG, Palange S, Comba P, De Santis M, Di Fabio M, Forastiere F, Magrelli F, Castellani G, Perucci CA, Rovetta S, Pirastu R. Mortality study of employees in a factory of recovery and refining of catalytic converters in Rome, Italy. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;42(02):156-162.

Pasquali P, Fayer R, Zarlenga D, Canals A, de Marez T, Gomez Munoz TM, Almeria S, Gasbarre LC. Recombinant bovine interleukin-12 stimulates a gut immune response but does not provide resistance to *Cryptosporidium parvum* infection in neonatal calves. *Veterinary parasitology*. 2006;135:259-268.

Pasquali P, Nonno R, Mandara MT, Di Bari MA, Ricci G, Petrucci P, Capuccini S, Cartoni C, Macrì A, Agrimi U. Intracerebral administration of Interleukin-12 (IL-12) and IL-18 modifies the course of mouse scrapie. *BMC Veterinary research*. 2006;2:37.

Pasquini L, Petrucci E, Riccioni R, Petronelli A, Testa U. Sensitivity and resistance of human cancer cells to Trail: mechanisms and therapeutical perspectives. *Cancer therapy*. 2006;4:47-72.

Pasquini M, Biondi M, Costantini A, Cairoli F, Ferrarese G, Picardi A, Sternberg C. Detection and treatment of depressive and anxiety disorders among cancer patients: feasibility and preliminary findings from a liaison service in an oncology division. *Depression and anxiety*. 2006;23(7):441-448.

Patriarca M, Chiodo F, Castelli M, Menditto A. Estimates of uncertainty of measurement from proficiency testing data: a case study. *Accreditation and quality assurance*. 2006;11:474-480.

Pebody RG, Hellenbrand W, D'Ancona F, Ruutu P, European Pneumococcal Group. Pneumococcal disease surveillance in Europe. *Eurosurveillance monthly*. 2006;11(9).

Pela I, Seracini D, Caprioli A, Castelletti F, Giammanco A. Hemolytic uremic syndrome in an infant following *Bordetella pertussis* infection. *European journal of clinical microbiology and infectious diseases*. 2006;25(8):515-517.

Pellegrini M, Casà A, Marchei E, Pacifici R, Mayné R, Barbero V, García-Algar O, Pichini S. Development and validation of a gas chromatography-mass spectrometry assay for opiates and cocaine in human teeth. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2006;40(3):662-668.

Perra A, Baldissera S, Binkin N. Il "salto" del passi da studio trasversale a sistema di sorveglianza di popolazione. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(9):vi-viii.

Peschle C. MicroRNAs control angiogenesis [letter]. *Blood*. 2006;108(9):2887-2888.

Petrini C, Ciofi Degli Atti ML. Il conflitto tra i diritti? Si affronta con la buona informazione. *Janus: medicina, cultura, culture*. 2006;(21):122-130.

Petrini C. Alcuni aspetti di etica nella comunicazione del rischio. *Biologi Italiani*. 2006;36(7):17-22.

Petrini C. Appunti di storia dei trapianti di organo. *Biologi Italiani*. 2006;36(6):16-22.

Petrini C. Aspetti di etica della sperimentazione di fase I in oncologia. *Biologi Italiani*. 2006;36(8):59-66.

Petrini C. Etica della sanità pubblica: spunti da alcune "checklist". *Biologi Italiani*. 2006;26(9):18-22.

Petrini C. I comitati etici locali in alcune nazioni europee. *Biologi Italiani*. 2006;36(3):25-29.

Petrini C. I comitati etici locali in Francia. *Biologi Italiani*. 2006;36(2):35-39.

Petrini C. I comitati etici locali in Gran Bretagna. *Biologi Italiani*. 2006;2006(1):29-31.

Petrini C. La "Carta europea dei ricercatori": tra deontologia ed etica. *Biologi Italiani*. 2006;36(11):29-32.

- Petrini C. Notiziario di bioetica: giugno-settembre 2006. *Biologi Italiani*. 2006;36(10):21-33.
- Petrini C. Sanità pubblica e diritto alla salute in Europa: appunti di storia e di etica. Parte prima. Introduzione e pronunciamenti dell'Unione Europea. *Biologi Italiani*. 2006;36(4):13-18.
- Petrini C. Sanità pubblica e diritto alla salute in Europa: appunti di storia e di etica. Parte seconda. Iniziative dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e considerazioni generali. *Biologi Italiani*. 2006;36(5):16-21.
- Petrucci F, Bocca B, Alimonti A. Catalizzatori per automobili: gli effetti sulla salute. *Ambiente*. 2006;17(61):6-18.
- Petrucci F, Bocca B, Alimonti A. Marmitte catalitiche e ambiente urbano. *Polizia e sicurezza sanitaria*. 2006;15(90):50-58.
- Pettenò A, Michieletto F, Perra A, Tamang E. Sfumano i dubbi: progetto per la prevenzione del fumo di tabacco tra gli studenti. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(2):iii-iv.
- Picardi A, de Girolamo G, Santone G, Falloon IRH, Fioritti A, Micciolo R, Morosini P, Zanalda E. The environment and staff of residential facilities: findings from the Italian 'Progres' national survey. *Community mental health journal*. 2006;42(3):263-279.
- Picardi A, Rucci P, de Girolamo G, Santone G, Borsetti G, Morosini P, PROGRES Study Group. The quality of life of the mentally ill living in residential facilities. Findings from a national survey in Italy. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2006;256(6):372-381.
- Pichini S, García-Algar O. In utero exposure to smoking and newborn neurobehavior: how to assess neonatal withdrawal syndrome? *Therapeutic drug monitoring*. 2006;28(3):288-290.
- Pichini S, Poudevida S, Pujadas M, Menoyo E, Pacifici R, Farré M, de La Torre R. Assessment of chronic exposure to MDMA in a group of consumers by segmental hair analysis. *Therapeutic drug monitoring*. 2006;28(1):106-109.
- Picker JD, Yang R, Ricceri L, Berger-Sweeney J. An altered neonatal behavioral phenotype in Mecp2 mutant mice. *NeuroReport*. 2006;17(5):541-544.
- Piening N, Nonno R, Di Bari MA, Walter S, Windl O, Agrimi U, Kretschmar HA, Bertsch U. Conversion efficiency of bank vole prion protein in vitro is determined by residues 155 and 170, but does not correlate with the high susceptibility of bank voles to sheep scrapie in vivo. *Journal of biological chemistry*. 2006;281(14):9373-9384.
- Pieretti S, Dominici L, Di Giannuario A, Cesari N, Dal Piaz V. Local anti-inflammatory effect and behavioral studies on new PDE4 inhibitors. *Life sciences*. 2006;79(8):791-800.
- Piersanti S, Sacchetti B, Funari A, Di Cesare S, Bonci D, Cherubini G, Peschle C, Riminucci M, Bianco P, Saggio I. Lentiviral transduction of human postnatal skeletal (stromal, mesenchymal) stem cells: In vivo transplantation and gene silencing. *Calcified tissue international*. 2006;78(6):372-384.
- Pietraforte D, Castelli M, Metere A, Scorza G, Samoggia P, Menditto A, Minetti M. Salivary uric acid at the acidic pH of the stomach is the principal defense against nitrite-derived reactive species: sparing effects of chlorogenic acid and serum albumin. *Free radical biology and medicine*. 2006;41(12):1753-1763.

Pietrantonio A, Ammendolia MG, Tinari A, Siciliano R, Valenti P, Superti F. Bovine lactoferrin peptidic fragments involved in inhibition of Echovirus 6 in vitro infection. *Antiviral research*. 2006;69(2):98-106.

Pietropaolo S, Feldon J, Alleva E, Cirulli F, Yee BK. The role of voluntary exercise in enriched rearing: a behavioral analysis. *Behavioral neuroscience*. 2006;120(4):787-803.

Pino A, Bocca B, Alimonti A. Monitoraggio dell'esposizione dell'uomo ai metalli. *Ambiente*. 2006;17(64):40-53.

Pintor A, Tebano MT, Martire A, Grieco R, Galluzzo M, Scattoni ML, Pezzola A, Coccurello R, Felici F, Cuomo V, Piomelli D, Calamandrei G, Popoli P. The cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 attenuates the effects induced by quinolinic acid in the rat striatum. *Neuropharmacology*. 2006;51(5):1004-1012.

Pioli R, Vittorielli M, Gigantesco A, Rossi G, Basso L, Caprioli C, Buizza C, Corradi A, Mirabella F, Morosini P, Falloon IRH. Outcome assessment of the VADO approach in psychiatric rehabilitation: a partially randomised multicentric trial. *Clinical practice and epidemiology in mental health*. 2006;2:5.

Pisciotta L, Priore Oliva C, Cefalù AB, Noto D, Bellocchio A, Fresa R, Cantafora A, Patel D, Averna M, Tarugi P, Calandra S, Bertolini S. Additive effect of mutations in LDLR and PCSK9 genes on the phenotype of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2006;186(2):433-440.

Pisciotta L, Priore Oliva C, Pes GM, Di Scala L, Bellocchio A, Fresa R, Cantafora A, Arca M, Calandra S, Bertolini S. Autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) and homozygous familial hypercholesterolemia (FH): a phenotypic comparison. *Atherosclerosis*. 2006;188(2):398-405.

Piscopo P, Manfredi A, Malvezzi Campeggi L, Crestini A, Spadoni O, Cherchi R, Deiana E, Piras MR, Confaloni A. Genetic study of Sardinian patients with Alzheimer's disease. *Neuroscience letters*. 2006;398(1-2):124-128.

Pittoggi C, Beraldi R, Sciamanna I, Barberi L, Giordano R, Magnano AR, Torosantucci L, Pescarmona E, Spadafora C. Generation of biologically active retro-genes upon interaction of mouse spermatozoa with exogenous DNA. *Molecular reproduction and development*. 2006;73(10):1239-1246.

Pizzitutti F, Giansanti A, Ballario P, Ornaghi P, Torreri P, Ciccotti G, Filetici P. The role of loop ZA and Pro371 in the function of yeast Gcn5p bromodomain revealed through molecular dynamics and experiment. *Journal of molecular recognition*. 2006;19(1):1-9.

Plotino G, Grande NM, Pecci R, Bedini R, Pameijer CH, Somma F. Three-dimensional imaging using microcomputed tomography for studying tooth macromorphology. *Journal of American Dental Association (JADA)*. 2006;137:1555-1562.

Poltronieri E, Morciano C, Niglio T, Rumeo A, Sellitri C, Solimini R. Letteratura scientifica ad accesso aperto: esperienze e aspettative dei ricercatori dell'Istituto Superiore di Sanità. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(4):7-10.

Ponomarev AL, Belli M, Hahnfeldt PJ, Hlatky L, Sachs RK, Cucinotta FA. A robust procedure for removing background damage in assays of radiation-induced DNA fragment distributions. *Radiation research*. 2006;166(6):908-916.

Porpora MG, Ingelido AM, di Domenico A, Ferro A, Crobu M, Pallante D, Cardelli M, Cosmi EV, De Felip E. Increased levels of polychlorobiphenyls in Italian women with endometriosis. *Chemosphere*. 2006;63(8):1361-1367.

Pozio E, Kapel CM, Gajadhar A, Boireau P, Dupouy-Camet J, Gamble HR. Trichinella in pork: current knowledge on the suitability of freezing as a public health measure. *Eurosurveillance weekly*. 2006;11(11).

Pozio E, Mesina P, Sechi F, Pira M, Liciardi M, Cossu P, Marucci G, Garippa G, Firinu A. Human outbreak of trichinellosis in the Mediterranean island of Sardinia, Italy. *Veterinary parasitology*. 2006;140(1-2):177-180.

Pozio E, Murrell KD. Systematics and epidemiology of Trichinella. *Advances in parasitology*. 2006;63:368-439.

Pricci F, Fazzini C, Meconi A, Mennini FS. Registro nazionale degli assuntori dell'ormone della crescita. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(5):3-8.

Putciani S, Di Lonardo A, Fagnani C, D'Ippolito C, Bompreszi R, Stazi MA. DNA- microarray: nuovi approcci sperimentali per lo studio dei gemelli. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;42(02):211-221.

Putzu MG, Bruno C, Zona A, Massiccio M, Pasetto R, Piolatto PG, Comba P. Fluoro-edenitic fibres in the sputum of subjects from Biancavilla (Sicily): a pilot study. *Environmental health*. 2006;5:20.

Puzelli S, Boros S, Affinito C, Calzoletti L, Danaya RT, Owen IL, Pozio E, Rezza G, Donatelli I. Prevalence of antibodies against A and B influenza viruses in south-western Papua New Guinea. *Journal of medical virology*. 2006;76(6):820-824.

Puzelli S, Di Trani L, Fabiani C, Campitelli L, De Marco MA, Capua I, Aguilera JF, Zambon MC, Donatelli I. Reply to skowronski et al. [letter]. *Journal of infectious diseases*. 2006;193:900-901.

Puzelli S, Morace G, Fabiani C, Donatelli I. Diagnosi virologica dell'influenza: dall'epidemia stagionale all'emergenza pandemica. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(7-8):18-20.

Quaranta MG, Mattioli B, Giordani L, Viora M. The immunoregulatory effects of HIV-1 Nef on dendritic cells and the pathogenesis of AIDS. *FASEB journal*. 2006;20(13):2198-2208.

Quaranta MG, Porpora MG, Mattioli B, Giordani L, Libri I, Ingelido AM, Cerenzia P, Di Felice A, Abballe A, De Felip E, Viora M. Impaired NK-cell-mediated cytotoxic activity and cytokine production in patients with endometriosis: a possible role for PCBs and DDE. *Life sciences*. 2006;79(5):491-498.

Quaranta MT, Spinello I, Testa U, Mariani G, Diverio D, Foa R, Peschle C, Labbaye C. PLZF-mediated control on VLA-4 expression in normal and leukemic myeloid cells. *Oncogene*. 2006;25(3):399-408.

Quintieri F, Pugliese O, Mattucci DA, Taioli E, Venettoni S, Nanni Costa A. Liver transplantation in Italy: analysis of risk factors associated with graft outcome. *Progress in transplantation*. 2006;16(1):57-64.

Racette SB, Weiss EP, Villareal DT, Arif H, Steger-May K, Schechtman KB, Fontana L, Klein S, Holloszy JO, Washington University School of Medicine CALERIE Group. One year of caloric restriction in humans: feasibility and effects on body composition and abdominal adipose tissue. *Journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2006;61A(9):943-950.

Raschetti R. La distribuzione diretta dei farmaci: un quadro d'insieme. *CARE. Costi dell'assistenza e risorse economiche*. 2006;5(Set-Ott):1-3.

Rea M, Braccini L, Laviola G, Ferri R. L'ADHD e l'intervento multimodale. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;42(02):231-245.

Reeds D, Yarasheski K, Fontana L, Cade W, Laciny E, DeMoss A, Patterson BW, Powderly W, Klein S. Alterations in liver, muscle, and adipose tissue insulin sensitivity in men with HIV infection and dyslipidemia. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. 2006;290(1):47-53.

Regine V, Piccinini V, Gonzalez M, Catalano L, Hassan HJ. Sorveglianza delle malattie infettive trasmissibili con la trasfusione (SMITT) nell'anno 2003. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(2):3-9.

Remoli AL, Marsili G, Perrotti E, Gallerani E, Ilari R, Nappi F, Cafaro A, Ensoli B, Gavioli R, Battistini A. Intracellular HIV-1 tat protein represses constitutive LMP2 transcription increasing proteasome activity by interfering with the binding of IRF-1 to STAT1. *Biochemical journal*. 2006;396(2):371-380.

Rezza G, Valdarchi C, Puzelli S, Ciotti M, Farchi F, Fabiani C, Calzoletti L, Donatelli I, Perno CF. Respiratory viruses and influenza-like illness: a survey in the area of Rome, Winter 2004-2005. *Euro surveillance*. 2006;11(10).

Rezza G. The principle of precaution-based prevention: a Popperian paradox? *European journal of public health*. 2006;16(6):576-577.

Ribechini E, Fortini C, Marastoni M, Traniello S, Spisani S, Monini P, Gavioli R. Identification of CD8+ T cell epitopes within lytic antigens of human herpes virus 8<sup>1</sup>. *Journal of immunology*. 2006;176(2):923-930.

Ricceri L, Venerosi A, Capone F, Cometa MF, Lorenzini P, Fortuna S, Calamandrei G. Developmental neurotoxicity of organophosphorous pesticides: fetal and neonatal exposure to chlorpyrifos alters sex-specific behaviors at adulthood in mice. *Toxicological sciences*. 2006;93(1):105-113.

Ricci C, Iacobini C, Oddi G, Amadio L, Menini S, Rastaldi MP, Frasheri A, Pricci F, Pugliese F, Pugliese G. Role of TGF- $\beta$ /GLUT1 axis in susceptibility vs resistance to diabetic glomerulopathy in the Milan rat model. *Nephrology dialysis transplantation*. 2006;21(6):1514-1524.

Ricci Vitiani L, Casalbore P, Petrucci G, Lauretti L, Montano N, Larocca LM, Falchetti ML, Lombardi DG, Di Giorgio Gerevini V, Cenciarelli C, D'Alessandris QG, Fernandez E, De Maria Marchiano R, Maria G, Peschle C, Parati E, Pallini R. Influence of local environment on the differentiation of neural stem cells engrafted onto the injured spinal cord. *Neurochemical research*. 2006;28(5):488-492.

Ricci Vitiani L, Pierconti F, Falchetti ML, Petrucci G, Maira G, De Maria R, Larocca LM, Pallini R. Establishing tumor cell lines from aggressive telomerase-positive chordomas of the skull base. *Journal of neurosurgery*. 2006;105(3):482-484.

Riccioni R, Calzolari A, Biffoni M, Senese M, Riti V, Petrucci E, Pasquini L, Cedrone M, Lo-Coco F, Diverio D, Foà R, Peschle C, Testa U. Podocalyxin is expressed in normal and leukemic monocytes. *Blood cells molecules and diseases*. 2006;37(3):218-225.

Ricci-Vitiani L, Casalbore P, Petrucci G, Lauretti L, Montano N, Larocca LM, Falchetti ML, Lombardi DG, Di Giorgi Gerevini V, Cenciarelli C, D'Alessandris QG, Fernandez E, De Maria R, Maira G, Peschle C, Parati E, Pallini R. Influence of local environment on the differentiation of neural stem cells engrafted onto the injured spinal cord. *Neurological research*. 2006;28(5):488-492.



Riegel P, Creti R, Mattei R, Nieri A, Von Hunolstein C. Isolation of *Corynebacterium tuscaniae* sp. nov. from blood cultures of a patient suffering for endocarditis. *Journal of clinical microbiology*. 2006;44(2):307-312.

Ristori G, Cannoni S, Stazi MA, Vanacore N, Cotichini R, Alfò M, Pugliatti M, Sotgiu S, Solaro C, Bomprezzi R, Di Giovanni S, Figà Talamanca L, Nisticò L, Fagnani C, Neale Michael C, Cascino I, Giorgi G, Battaglia MA, Buttinelli C, Tosi R, Salvetti M, Italian study group on multiple sclerosis in twins. Multiple sclerosis in twins from continental Italy and Sardinia: a nationwide study. *Annals of neurology*. 2006;59(1):27-34.

Rizzo C, Bella A, Cecconi R, Pancani E, Garofalo G, Marconi P, Cappelletti A, Petrioli G, Luzzi I, Dionisi AM, Filetici E, Galetta P, Taffuri G, Bartolini R, Bilei S, Tolli R, Buonomini MI, Ciofi Degli Atti ML. Epidemia da salmonella enterica sierotipo enteritidis nella asl 10 di Firenze. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(10):i-iii.

Rodomonte A, Montinaro A, Bartolomei M. Uncertainty evaluation in the chloroquine phosphate potentiometric titration: application of three different approaches. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2006;42(1):56-63.

Romanini E, Tucci G, Torre M. Suction drains after total joint replacement. Economic issues and potential risks of a routine procedure not supported by clinical evidence [abstract]. *Journal of orthopaedics and traumatology*. 2006;7(Suppl 1):S14.

Rosi A, Grande S, Luciani AM, Palma A, Giovannini C, Guidoni L, Saporà O, Viti V. Studi di 1H MRS sul ruolo del glutatione nell'apoptosi dopo irraggiamento in cellule tumorali in coltura [abstract]. *Bollettino SIRR*. 2006;9(2 Suppl):39.

Rosmini F, Ferrigno L, D'Angelo F, Poltronieri E. Scientific research on human subjects and ethics procedures at the Istituto Superiore di Sanità: a survey of the articles issued in 2001. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;42(04):485-490.

Rosmini F, Ferrigno L, Poltronieri E. Scientific research on human subjects and ethics procedures at the Istituto Superiore di Sanità: a survey of the articles issued in 2001. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;42(04):485-490.

Rossi AM. Convegno "Il MeSH parla anche italiano" Istituto superiore di sanità, Roma, 27 giugno 2006. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(9):9-10.

Rossi C, Bocca B, Spada PL, Ricerca BM, Cozza V, Bruno G, Alimonti A, De Sole P. Contenuto specifico del ferro della ferritina in pazienti iperferritinemici in trattamento emodialitico cronico: confronto con pazienti settici e soggetti emocromatosici [abstract]. *Biochimica clinica*. 2006;30(4):377.

Rossi S, Mastrobattista L, Martucci L, Pacifici R, Zuccaro P. La tutela della salute nelle attività sportive e la lotta contro il doping. 3. Convegno nazionale, Roma, 23 gennaio 2006. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(2):11-14.

Rossi S, Mastrobattista L, Martucci L, Pacifici R, Zuccaro P. La tutela della salute nelle attività sportive e la lotta contro il doping. III Convegno nazionale. Roma, 23 gennaio 2006. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(02):11-14.

Rota MC, Caporali MG, Losardo M, Scaturro M, Ricci ML. La legionellosi in Italia nel 2005. Rapporto annuale. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(9):3-8.

- Ruggieri A, Franco M, Gatto I, Harada T, Miyamura T, Kumar A, Rapicetta M. Modulation of RANTES expression by HCV core protein in liver derived cell lines [abstract]. *Journal of clinical virology*. 2006;S126.
- Sagnelli E, Argentini C, Coppola N, Genovese D, Pisaturo M, Taffon S, Sagnelli C, Rapicetta M. Molecular analysis of genetic variability and epitope stability in a type 1b recurrent HCV infection [abstract]. *Journal of clinical virology*. 2006;36(Suppl 2):S128.
- Sagnelli E, Argentini C, Coppola N, Genovese D, Pisaturo M, Taffon S, Sagnelli C, Rapicetta M. Molecular analysis of genetic variability and epitope stability in a type 1b recurrent HCV infection [abstract]. *Journal of hepatology*. 2006;44(2):S156-S157.
- Sagnelli E, Stroffolini T, Almasio P, Mele A, Coppola N, Ferrigno L, Scolastico C, Onofrio M, Imparato M, Filippini P. Exposure to HAV infection in patients with chronic liver disease in Italy, a multicentre study. *Journal of viral hepatitis*. 2006;13(1):67-71.
- Sala M, Malandrucchio L, Binkin N, Battisti A. Attitudine all'uso prudente degli antibiotici e percezione del rischio antibiotico-resistenza: un'indagine campionaria tra i veterinari clinici dei piccoli animali. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(3):i-ii.
- Salmaso S. Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(4):i-ii.
- Salmaso S. Sotto stretta sorveglianza. *VaccinAzione*. 2006;8(Lug):6.
- Salvati S, Attorri L, Di Benedetto R, Di Biase A, Leonardi F. Polyunsaturated fatty acids and neurological diseases. *Mini reviews in medicinal chemistry*. 2006;6(11):1201-1211.
- Sanarico N, Ciaramella A, Sacchi A, Bernasconi D, Bossù P, Mariani F, Colizzi V, Vendetti S. Human monocyte-derived dendritic cells differentiated in the presence of IL-2 produce proinflammatory cytokines and prime Th1 immune response. *Journal of leukocyte biology*. 2006;80(3):555-562.
- Sanchez M, Weissman IL, Pallavicini M, Valeri M, Guglielmelli P, Vannucchi AM, Migliaccio G, Migliaccio AR. Differential amplification of murine bipotent megakaryocytic/erythroid progenitor and precursor cells during recovery from acute and chronic erythroid stress. *Stem cells*. 2006;24(2):337-348.
- Sanchez-Juan P, Green A, Ladogana A, Cuadrado Corrales N, Sanchez-Valle R, Mitrova E, Stoeck K, Sklaviadis T, Kulczycki J, Hess K, Bodemer M, Slivarichova D, Saiz A, Calero-Lara M, Ingrosso L, Knight R, Janssens C, van Duijn CM, Zerr I. CSF tests in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2006;67(4):637-643.
- Sant M, Francisci S, Capocaccia R, Verdecchia A, Allemani C, Berrino F. Should we use incidence, survival or mortality to assess breast cancer trends in European women? *Nature clinical practice. Oncology*. 2006;3(5):228-229.
- Sant M, Francisci S, Capocaccia R, Verdecchia A, Allemani C, Berrino F. Time trends of breast cancer survival in Europe in relation to incidence and mortality. *International journal of cancer*. 2006;119(10):2417-2422.
- Santangelo C, Matarrese P, Masella R, Di Carlo MC, Scazzocchio B, D'Archivio M, Vecchi E, Malorni W, Perfetti R, Anastasi E. Il fattore di crescita epatocitario (HCF) protegge la beta-cellula dall'apoptosi indotta da acidi grassi liberi (FFA) [abstract]. *Diabete*. 2006;(Suppl 1 Mar).

Santangelo C, Matarrese P, Masella R, Di Carlo MC, Scazzocchio B, D'Archivio M, Vecchi E, Malorni W, Perfetti R, Anastasi E. Il fattore di crescita epatocitario (HGF) protegge la beta-cellula dall'apoptosi indotta da acidi grassi liberi (FFA) [abstract]. *Il diabete*. 2006;(1 suppl 1):43.

Santantonio T, Medda E, Ferrari C, Fabris P, Cariti G, Massari M, Babudieri S, Toti M, Francavilla R, Ancarani F, Antonucci G, Scotto G, Di Marco V, Pastore G, Stroffolini T. Risk factors and outcome among a large patient cohort with community-acquired acute hepatitis C in Italy. *Clinical infectious diseases*. 2006;43(9):1154-1159.

Santarsiero A, Settimo GV, Dell'Andrea E. Mercury emission from crematoria. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;42(03):369-373.

Santilio A, D'Amato M, Cataldi L, Sorbo A, Dommarco R. Chiral separation of metalaxyl by capillary zone electrophoresis using cyclodextrins. *Journal of capillary electrophoresis and microchip technology*. 2006;9(5-6):79-84.

Santini MT, Rainaldi G, Ferrante A, Indovina P, Donelli G, Indovina PL. A 50 Hz sinusoidal magnetic field does not damage MG-63 three-dimensional tumor spheroids but induces changes in their invasive properties. *Bioelectromagnetics*. 2006;27(2):132-141.

Santini MT, Romano R, Rainaldi G, Ferrante A, Indovina P, Motta A, Indovina PL. 1H-NMR evidence for a different response to the same dose (2 Gy) of ionizing radiation of MG-63 human osteosarcoma cells and three-dimensional spheroids. *Anticancer research*. 2006;26(1A):267-282.

Santini MT, Romano R, Rainaldi G, Ferrante A, Motta A, Indovina PL. Increases in 1H-NMR mobile lipids are not always associated with overt apoptosis: evidence from MG-63 human osteosarcoma three-dimensional spheroids exposed to a low dose (2 Gy) of ionizing radiation. *Radiation research*. 2006;165(2006):131-141.

Santini MT, Romano R, Rainaldi G, Indovina P, Ferrante A, Motta A, Indovina PL. Temporal dynamics of (1)H-NMR-visible metabolites during radiation-induced apoptosis in MG-63 human osteosarcoma spheroids. *Radiation research*. 2006;166(5):734-745.

Santino I, Scazzocchio F, Ciceroni L, Ciarrocchi S, Del Piano M, Sessa R. In vitro susceptibility of isolates of *Borrelia burgdorferi* s.l. to antimicrobial agents. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2006;19(3):545-549.

Santucci D, Sorace A, Francia N, Aloe L, Alleva E. Prolonged prenatal exposure to low-level ozone affects aggressive behaviour as well as NGF and BDNF levels in the central nervous system of CD-1 mice. *Behavioural brain research*. 2006;166(1):124-130.

Sapora O, Di Carlo B. Cell signalling mechanisms and the control of cell life and death. *Radiation protection dosimetry*. 2006;122(1-4):210-220.

Saulle E, Riccioni R, Pelosi E, Stafness M, Mariani G, De Tuglie G, Peschle C, Testa U. In vitro dual effect of arsenic trioxide on hemopoiesis: inhibition of erythropoiesis and stimulation of megakaryocytic maturation. *Blood cells molecules and diseases*. 2006;36(1):59-76.

Savarino A, Buonavoglia C, Norelli S, Di Trani L, Cassone A. Potential therapies for coronaviruses. *Expert opinion on therapeutic patents*. 2006;16(9):1269-1288.

Savarino A, Di Trani L, Isabelli D, Cauda R, Cassone A. New insights into the antiviral effects of chloroquine. *The Lancet infectious diseases*. 2006;6(2):67-69.

Scafato E, Allamani A, Codenotti T, Marcomini F, Patussi V, Rossi A, Struzzo P, Russo R, Gruppo nazionale italiano PHEPA. Una strategia nazionale. L'implementazione e l'integrazione di diagnosi precoce e intervento breve nell'attività quotidiana dei medici generici. *Salute e territorio*. 2006;27(155):85-119.

Scafato E, Russo R. Alcol, donna e salute. Prevenzione al femminile. *Polizia e sicurezza sanitaria*. 2006;14(85):57-67.

Scafato E. Alcol e primary health care: linee guida. Presentazione. *Salute e territorio*. 2006;(155):74-76.

Scafato E. Il quadro di riferimento per le politiche italiane ed europee sull'alcol [editorial]. *Bollettino per le farmacodipendenze e l'alcoolismo*. 2006;29(1-2):5-6.

Scattoni ML, Adriani W, Calamandrei G, Laviola G, Ricceri L. Long-term effects of neonatal basal forebrain cholinergic lesions on radial maze learning and impulsivity in rats. *Behavioural pharmacology*. 2006;17(5-6):517-524.

Schenkel K, Rijal S, Koirala S, Vanlerberghe V, Van der Stuyft P, Gramiccia M, Boelaert M. Visceral leishmaniasis in southeastern Nepal: A cross-sectional survey on *Leishmania donovani* infection and its risk factors. *Tropical medicine and international health*. 2006;11(12):1792-1799.

Sebastiano F, Di Gennaro G, Esposito V, Picardi A, Morace R, Sparano A, Mascia A, Colonnese C, Cantore G, Quarato P. A rapid reliable procedure to localize subdural electrodes in presurgical evaluation of patients with drug-resistant focal epilepsy. *Clinical neurophysiology*. 2006;117(2):341-347.

Seccareccia F, D'Errigo P, Perucci CA, Arcà M, Fusco D, Rosato S, Tosti ME, Manno V, Badoni G, Greco D, Gruppo di ricerca del Progetto BPAC. Il Progetto BPAC. Studio degli esiti a breve termine degli interventi di bypass aortocoronarico nelle cardiocirurgie Italiane. Risultati finali. *Giornale italiano di cardiologia*. 2006;7(2 Suppl 1):5-47S.

Seccareccia F, Perucci CA, D'Errigo P, Arcà M, Fusco D, Rosato S, Greco D, Research group of the Italian CABG outcome study, Badoni G. The Italian CABG Outcome Study: short-term outcomes in patients with coronary artery bypass graft surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2006;29(1):56-62.

Seccareccia F, Perucci CA, D'Errigo P, Fusco D. Concerning the Editorial comment by Dr Menicanti [letter]. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2006;29(5):858-859.

Seccareccia F, Perucci CA, D'Errigo P, Fusco D. Reply to Hekmat et al. [letter]. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2006;29(5):857-858.

Seccareccia F, Perucci CA, Fusco D, D'Errigo P. Reply to Biondi-Zoccai et al. [letter]. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2006;29(5):856.

Seccareccia F. Il confronto di esiti da by pass è solo un inizio. *Occhio clinico*. 2006;5(Giu):16-18.

Seimenis A, Morelli D, Mantovani A. Zoonoses in the Mediterranean Region. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;42(04):437-445.

Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, Stigliano E, Capello E, Mancardi GL, Aloisi F. Dendritic cells in multiple sclerosis lesions: maturation stage, myelin uptake, and interaction with proliferating T cells. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2006;65(2):1-18.

Settimi L, Davanzo F, Carbone P, Sesana F, Locatelli C, Farina ML, Maiozzi P, Roazzi P, Maccari F, Macchi L, Fanuzzi A. L'esperienza pilota dei centri antiveleni lombardi durante le olimpiadi invernali 2006. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(12):i-ii.

Severa M, Coccia EM, Fitzgerald KA. Toll-like receptor-dependent and-independent viperin gene expression and counter-regulation by PRDI-binding factor-1/BLIMP-1. *Journal of biological chemistry*. 2006;281(36):26188-26195.

Severa M, Remoli ME, Giacomini E, Ragimbeau J, Lande R, Uzé G, Pellegrini S, Coccia EM. Differential responsiveness to IFN-alpha and IFN-beta of human mature DC through modulation of IFNAR expression. *Journal of leukocyte biology*. 2006;79(6):1289-1294.

Severini C, Menegon M, Sannella AR, Paglia MG, Narciso P, Matteelli A, Gulletta M, Caramello P, Canta F, Xayavong MV, Moura INS, Pieniazek NJ, Taramelli D, Majori G. Prevalence of pfert point mutations and level of chloroquine resistance in Plasmodium falciparum isolates from Africa. *Infection, genetics and evolution*. 2006;6(4):262-268.

Silvestri R, Marfè G, Artico M, La Regina G, Lavecchia A, Novellino E, Morgante M, Di Stefano C, Catalano G, Filomeni G, Abruzzese E, Ciriolo MR, Russo MA, Amadori S, Cirilli R, La Torre F, Sinibaldi Salimei P. Pyrrolo[1,2-b][1,2,5]benzothiadiazepines (PBTDs): a new class of agents with high apoptotic activity in chronic myelogenous leukemia K562 cells and in cells from patients at onset and who were Imatinib-resistant. *Journal of medicinal chemistry*. 2006;49(19):5840-5844.

Simonelli C, Talamini R, Bearz A, Berretta M, Spazzapan S, Monini P, Sgadari C, Sartor I, Ensoli B, Tirelli U. Interleukin-2 continuous infusion and angiogenesis surrogate markers in metastatic renal cell carcinoma [letter]. *Annals of oncology*. 2006;17(8):1335-1336.

Siracusano A, Bruschi F. Cystic echinococcosis: progress and limits in epidemiology and immunodiagnosis. *Parassitologia*. 2006;48(1-2):65-66.

Soderlund H, Nilsson L, Berger K, Breteler MM, Dufouil C, Fuhrer R, Giampaoli S, Hofman A, Pajak A, de Ridder M, Sans S, Schmidt R, Launer LJ. Cerebral changes on MRI and cognitive function: the CASCADE study. *Neurobiology of aging*. 2006;27(1):16-23.

Soggiu ME, Bastone A, Vollono C, Masciocchi M, Rago G. Italian survey on human behaviour for inhalation exposure assessment. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;42(01):76-85.

Spadaro F, Cecchetti S, Sanchez M, Ausiello CM, Podo F, Ramoni C. Expression and role of phosphatidylcholine-specific phospholipase C in human NK and T lymphocyte subsets. *European journal of immunology*. 2006;36(12):3277-3287.

Spensieri F, Fedele G, Fazio C, Nasso M, Stefanelli P, Mastrantonio P, Ausiello CM. Bordetella pertussis inhibition of interleukin-12 (IL-12) p70 in human monocyte-derived dendritic cells blocks IL-12 p35 through adenylate cyclase toxin-dependent cyclic AMP induction. *Infection and immunity*. 2006;74(5):2831-2838.

Spigaglia P, Barbanti F, Mastrantonio P. New variants of tet(M) gene in Clostridium difficile clinical isolates harbouring Tn916-like elements. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2006;57(6):1205-1209.

Spila Alegiani S, Maggini M, Lombardo FL, Raschetti R. Statin therapy in a cohort of type 2 diabetics [abstract]. *Drug safety: an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2006;29(10):995.

Stefanelli P, Sanguinetti M, Fazio C, Posteraro B, Fadda G, Mastrantonio P. Differential in vitro expression of BrkA gene in Bordetella pertussis and Bordetella pertussis clinical isolates. *Journal of clinical microbiology*. 2006;44(9):3397-3400.

Struzzo P, De Faccio S, Moscatelli E, Scafato E, Gruppo di ricerca PRISMA. Identificazione precoce dei bevitori a rischio in assistenza primaria in Italia: adattamento del questionario AUDIT e verifica dell'efficacia d'uso dello short-AUDIT test nel contesto nazionale. *Bollettino per le farmacodipendenze e l'alcoolismo*. 2006;29(1-2):1-6.

Szabo M, Deco G, Fusi S, Del Giudice P, Mattia M, Stetter M. Learning to attend: modelling the shaping of selectivity in infero-temporal cortex in a categorization task. *Biological cybernetics*. 2006;94(5):351-365.

Taggi F. "Lo spazio di arresto: fisica & neuroscienze". *Il Centauro*. 2006;(Nov-Dic):11-13.

Tagliente G, Braem A, Chesi E, Ciocia F, Colonna N, Corsi F, Cusanno F, De Leo R, Dragone A, Garibaldi F, Joram C, Lagamba L, Marrone S, Nappi E, Séguinot J, Tagliente G, Valentini A, Weilhammer P, Zaidi H. Optimization of the effective light attenuation length of YAP:Ce and LYSO:Ce crystals for a novel geometrical PET concept. *Nuclear instruments & methods in physics research section A-accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment*. 2006;564:506-514.

Taha M, Zarantonelli ML, Neri A, Enriquez R, Vázquez JA, Stefanelli P. Interlaboratory comparison of PCR-based methods for detection of penicillin G susceptibility in *Neisseria meningitidis*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006;50(3):887-892.

Tartaglia M, Martinelli S, Stella L, Bocchinfuso G, Flex E, Cordeddu V, Zampino G, van der Burgt I, Palleschi A, Petrucci TC, Sorcini M, Schoch C, Foà R, Emanuel PD, Gelb BD. Diversity and functional consequences of germline and somatic PTPN11 mutations in human disease. *American journal of human genetics*. 2006;78(2):279-290.

Taruscio D, Falbo V, Salvatore M, Agazio E, Censi F, Dentamaro M, Ferrari G, Florida G, Gnessi F, Izzo D, Kodra Y, Loizzo A, Palmieri S, Pierannunzio D, Pulciani S, Salerno P, Salvo F, Tosto F, Trama A, Vincenti G. Attività del centro nazionale malattie rare dell'istituto superiore di sanità. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(10):3-10.

Taruscio D, Morciano C. Strategie di prevenzione primaria di difetti congeniti mediante acido folico: un Workshop presso l'Istituto Superiore di Sanità. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(01):9-10.

Taruscio D, Morciano C. Strategie di prevenzione primaria di difetti congeniti mediante acido folico: un workshop presso l'istituto superiore di sanità. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(1):9-10.

Taylor A, Angerer J, Arnaud J, Claeys F, Jones RL, Mazarrasa O, Mairiaux E, Menditto A, Parsons P, Patriarca M, Pineau A, Valkonen S, Weber J, Weykamp C. Quality specifications for evaluation and comparison of performance among external quality assessment schemes in occupational and environmental laboratory medicine. *Accreditation and quality assurance*. 2006;11(8-9):440-445.

Taylor A, Angerer J, Arnaud J, Claeys F, Jones RL, Mazarrasa O, Menditto A, Parsons P, Patriarca M, Valkonen S, Weber J, Weykamp C. Occupational and environmental laboratory medicine: a network of EQAS organisers. *Accreditation and quality assurance*. 2006;11(8-9):435-439.

Tebano MT, Martire A, Peponi R, Domenici MR, Popoli P. Is the functional interaction between adenosine A2A receptors and metabotropic glutamate 5 receptors a general mechanism in the brain?

Differences and similarities between the striatum and the hippocampus. *Purinergic signalling*. 2006;2(4):619-625.

Titti F, Borsetti A, Baroncelli S, Maggiorella MT, Moretti S, Sernicola L, Belli R, Ridolfi B, Catone S, Farcomeni S, Negri D, Cafaro A, Ensoli B. Viral outcome of Simian-Human Immunodeficiency Virus SHIV-89.6P adapted in cynomolgus monkeys (SHIV-89-6 P cy243) [abstract]. *Antiviral therapy*. 2006;11(Suppl 2):189.

Titti F, Ferrantelli F, Olivieri E, Farcomeni S, Leone P, Macchia I, Maggiorella MT, Borsetti A, Cafaro A, Srivastava I, Monini P, Barnett SW, Ensoli B. A novel HIV/AIDS vaccine based on the combination of HIV Tat and ?V2-Env proteins: preclinical studies [abstract]. *Antiviral therapy*. 2006;11(Suppl 2):139.

Titti F, Maggiorella MT, Sernicola L, Crostarosa F, Belli R, Pavone Cossut MR, Macchia I, Farcomeni S, Tenner-Racz K, Racz P, Ensoli B. Protective efficacy of multiprotein genetic vaccine in the SIV-macaca animal model [abstract]. *Antiviral therapy*. 2006;11(Suppl 2):188.

Titti F, Maggiorella MT, Sernicola L, Crostarosa F, Belli R, Pavone Cossut MR, Macchia I, Farcomeni S, Tenner-Racz K, Racz P, Ensoli B. Protective efficacy of multiprotein genetic vaccine in the SIV-macaca animal model [abstract]. *Antiviral therapy*. 2006;11(Suppl 2):188-189.

Todaro M, Zerilli M, Ricci-Vitiani L, Bini M, Perez Alea M, Florenà AM, Miceli L, Condorelli G, Bonventre S, Di Gesù G, De Maria R, Stassi G. Autocrine production of interleukin-4 and interleukin-10 is required for survival and growth of thyroid cancer cells. *Cancer research*. 2006;66(3):1491-1499.

Tollis M. Standardization or tailorization of veterinary vaccines: a conscious endeavour against infectious disease of animals. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;42(04):446-449.

Tomasi R, de Girolamo G, Santone G, Picardi A, Micciolo R, Semisa D, Fava S, PROGRES Study Group. The prescription of psychotropic drugs. *Acta psychiatrica scandinavica*. 2006;113(3):212-223.

Torre M, Romanini E, Tucci G. Trends of total knee arthroplasty in Italy [abstract]. *Journal of orthopaedics and traumatology*. 2006;7(Suppl 1):S42.

Toschi E, Bacigalupo I, Strippoli R, Chiozzini C, Cereseto A, Falchi M, Nappi F, Sgadari C, Barillari G, Mainiero F, Ensoli B. HIV-1 Tat regulates endothelial cell cycle progression via activation of the Ras/ERK MAPK signaling pathway. *Molecular biology of the cell*. 2006;17(4):1985-1994.

Travaglione S, Bruni BM, Falzano L, Filippini P, Fabbri A, Paoletti L, Fiorentini C. Multinucleation and pro-inflammatory cytokine release promoted by fibrous fluoro-edenite in lung epithelial A549 cells. *Toxicology in vitro*. 2006;20(6):841-850.

Traversa G, Spila Alegiani S, Bianchi C, Ciofi Degli Atti ML, Hera Study Group. Sudden unexpected deaths and vaccinations during the first two years of life [abstract]. *Drug safety: an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2006;29(10):996.

Trinito MO, Bertozzi N, Bietta C, Binkin N, De Giacomi G, Fateh-Moghadam P, Gallo T, Perra A, Scardetta P, Sconza F. Analisi di alcuni fattori di rischio cardiovascolari nella popolazione delle ASL partecipanti allo studio PASSI. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;19(03):iii-iv.

Tripathi RK, Wilson JW, Badavi FF, De Angelis G. A characterization of the moon radiation environment for radiation analysis. *Advances in Space Research*. 2006;37:1749-1758.

Triventi M, Valsecchi S, Landolina M, Gasparini M, Lunati M, Censi F, Calcagnini G, Bartolini P. Analysis of ventricular arrhythmias episodes in patients at risk of ventricular fibrillation. *Computers in cardiology*. 2006;33:605-608.

Trojani M, Palmieri L, Vanuzzo D, Donfrancesco C, Panico S, Pilotto L, Dima F, Lo Noce C, De Sanctis Caiola P, Giannuzzi P, Giampaoli S, Gruppo di ricerca dell'Osservatorio epidemiologico cardiovascolare. Attività fisica lavorativa e nel tempo libero: come si è modificata nella popolazione italiana? *Giornale italiano di cardiologia*. 2006;7(7):487-497.

Tucci G, Romanini E, Torre M, Amorese V. Pharmacologic prevention of venous thromboembolism in orthopaedic surgery: are we offering our patients the best? [abstract]. *Journal of orthopaedics and traumatology*. 2006;7(Suppl 1):S14.

Tun K, Dhar PK, Palumbo MC, Giuliani A. Metabolic pathways variability and sequence/networks comparisons. *BMC bioinformatics*. 2006;7:24.

Turella P, Filomeni G, Dupuis ML, Ciriolo MR, Molinari A, De Maria F, Tombesi M, Cianfriglia M, Federici G, Ricci G, Caccuri AM. A strong glutathione s-transferase inhibitor overcomes the p-glycoprotein mediated resistance in tumor cells. 6-(7-nitro-2,1,3-benzoxadiazol-4-ylthio)hexanol (NBDHEX) triggers a caspase-dependent apoptosis in MDR1-expressing leukemia cells. *Journal of biological chemistry*. 2006;281(33):23725-23732.

Turrio Baldassarri L, Battistelli CL, Conti L, Crebelli R, De Berardis B, Iamiceli AL, Gambino M, Iannaccone S. Evaluation of emission toxicity of urban bus engines: compressed natural gas and comparison with liquid fuels. *Science of the total environment*. 2006;355:64-77.

Vaccari G, Di Bari MA, Morelli L, Nonno R, Chiappini B, Antonucci G, Marcon S, Esposito E, Fazzi P, Palazzini N, Troiano P, Petrella A, Di Guardo G, Agrimi U. Identification of an allelic variant of the goat PrP gene associated with resistance to scrapie. *Journal of general virology*. 2006;87(Pt 5):1395-1402.

Vagnarelli F, Amarrì S, Scaravelli G, Pellegrini M, García-Algar O, Pichini S. TDM grand rounds: neonatal nicotine withdrawal syndrome in an infant prenatally and postnatally exposed to heavy cigarette smoke. *Therapeutic drug monitoring*. 2006;28(5):585-588.

Van Den Brink CL, Van Den Bos GAM, Tijhuis M, Aijanseppa S, Nissinen A, Giampaoli S, Kromhout D. Hierarchy levels, sum, score, and worsening of disability are related to depressive symptoms in elderly men from three European countries. *Journal of aging and health*. 2006;18(1):125-141.

Vanacore N, Binazzi A, Bottazzi M, Belli S. Amyotrophic lateral sclerosis in an Italian professional soccer player. *Parkinsonism & related disorders*. 2006;12(5):327-329.

Vanacore N, De Carolis A, Sepe-Monti M, Bomboi G, Stazi MA, Bianchetti A, Giubilei F. Validity of the italian telephone version of the mini-mental state examination in the elderly healthy population. *Acta neurologica belgica*. 2006;106:132-136.

Vanacore N, Masocco M, Vichi M. Il suicidio in Italia: evidenze, difficoltà e limiti dell'epidemiologia [abstract]. *Psichiatria e psicoterapia*. 2006;25(1 Suppl 2):57.

Vanacore N. Il Mild cognitive impairment e le demenze: quali implicazioni in termini di sanità pubblica. *Igiene e sanità pubblica*. 2006;62(2):155-158.

Veltro F, Falloon IRH, Vendittelli N, Oricchio I, Scinto A, Gigantesco A, Morosini P. Effectiveness of cognitive-behavioural group therapy for inpatients. *Clinical practice and epidemiology in mental health*. 2006;2:16.



Veltro F, Magliano L, Morosini P, Fasulo E, Pedicini G, Cascavilla I, Falloon IRH, Gruppo di lavoro DSM-BNI. Studio controllato randomizzato di un intervento psicoeducativo familiare: esito ad 1 e a 11 anni. *Epidemiologia e psichiatria sociale*. 2006;15(1):42-49.

Vendetti S, Patrizio M, Riccomi A, De Magistris MT. Human CD4+ T lymphocytes with increased intracellular cAMP levels exert regulatory functions by releasing extracellular cAMP. *Journal of leukocyte biology*. 2006;80(4):880-888.

Venerosi A, Calamandrei G, Ricceri L. A social recognition test for female mice reveals behavioral effects of developmental chlorpyrifos exposure. *Neurotoxicology and teratology*. 2006;28(4):466-471.

Venerosi A, Cutuli D, Chiarotti F, Calamandrei G. C-section birth per se or followed by acute global asphyxia altered emotional behaviour in neonate and adult rats. *Behavioural brain research*. 2006;168(1):56-63.

Venturi G, Mel R, Marchi A, Mancuso S, Russino F, Da Pra G, Papa N, Bertiato G, Fiorentini C, Ciufolini MG. Humoral immunity and correlation between ELISA, hemagglutination inhibition, and neutralization tests after vaccination against tick-borne encephalitis virus in children. *Journal of virological methods*. 2006;134(1-2):136-139.

Villani P, Floridia M, Pirillo MF, Cusato M, Tamburrini E, Cavaliere AF, Guaraldi G, Vanzini C, Molinari A, degli Antoni A, Regazzi M. Pharmacokinetics of nelfinavir in HIV-1 infected pregnant and non-pregnant women. *British journal of clinical pharmacology*. 2006;62(3):309-315.

Villareal DT, Fontana L, Weiss EP, Racette SB, Steger-May K, Schechtman KB, Klein S, Holloszy JO. Bone mineral density response to caloric restriction-induced weight loss or exercise-induced weight loss: a randomized controlled trial. *Archives of internal medicine*. 2006;166(22):2502-2510.

Villareal DT, Miller BV, Banks M, Fontana L, Sinacore DR, Klein S. Effect of lifestyle intervention on metabolic coronary heart disease risk factors in obese older adults. *American journal of clinical nutrition*. 2006;84(6):1317-1323.

Vimercati A, Scioscia M, Angelici MC, Nappi L, Depalo R, Greco P, Selvaggi L. Proposal of a model for prevention and treatment of congenital toxoplasmosis. *Geburtshilfe und frauenheilkunde*. 2006;66:355-358.

Volpe G, Fares G, Delli Quadri F, Draisci R, Ferretti G, Marchiafava C, Moscone D, Palleschi G. A disposable immunosensor for detection of 17 $\beta$ -estradiol in non-extracted bovine serum. *Analytica chimica acta*. 2006;572(1):11-16.

Vrijheid M, Cardis E, Armstrong B K, Auvinen A, Berg G, Blaasaas K G, Brown J, Carroll M, Chetrit A, Christensen HC, Deltour I, Feychting M, Giles GG, Hepworth SJ, Hours M, Iavarone I, Johansen C, Klæboe L, Kurttio P, Lagorio S, Lonn S, McKinney P, Montestrucq L, Parslow RC, Richardson L, Sadetzki S, Salminen T, Schuz J, Tynes T, Woodward A, Interphone Study Group. Validation of short term recall of mobile phone use the Interphone study. *Occupational and environmental medicine*. 2006;63(4):237-243.

Vulcano F, Ciccarelli C, Mattia G, Marampon F, Macioce G, Milazzo L, Pascuccio M, Zani BM, Giampaolo A, Hassan HJ. HDAC inhibition is associated to valproic acid induction of early megakaryocytic markers. *Experimental cell research*. 2006;312(9):1590-1597.

Webster P, Maddox-Hyttel C, Nöckler K, Malakauskas A, Van der Giessen JWB, Pozio E, Boireau P, Kapel CM. Meat inspection for *Trichinella* in pork, horsemeat and game within the EU: available technology and its present implementation. *Eurosurveillance*. 2006;11(1):50-55.

Weiss EP, Racette SB, Villareal DT, Fontana L, Steger-May K, Schechtman KB, Klein S, Holloszy JO, Washington University School of Medicine CALERIE Group. Improvements in glucose tolerance and insulin action induced by increasing energy expenditure or decreasing energy intake: a randomized controlled trial. *American journal of clinical nutrition*. 2006;84(5):1033-1042.

Wieser A, Debuyst R, Fattibene P, Meghzifene A, Onori S, Bayankin S, et al.. The third international intercomparison on EPR tooth dosimetry: part 2, final analysis. *Radiation protection dosimetry*. 2006;120(1-4):176-183.

Wieser A, Vasilenko E, Fattibene P, Bayankin S, El-Faramawy N, Ivanov D, Jacob P, Knyazev V, Onori S, Pressello MC, Romanyukha AA, Smetanin M, Ulanovsky A. Comparison of EPR occupational lifetime external dose assessments for Mayak nuclear workers and film badge dose data. *Radiation and environmental biophysics*. 2006;44(4):279-288.

Wilson JW, Cucinotta FA, Golightly MJ, Nealy JE, Qualls GD, Badavi FF, De Angelis G, Anderson BM, Cloudsley MS, Luetke N, Zapp N, Shavers MR, Semones E, Hunter A. International space station: a testbed for experimental and computational dosimetry. *Advances in space research*. 2006;37:1656-1663.

Zapponi GA, Marcello I. Low-dose risk, hormesis, analogical and logical thinking. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1076:839-857.

Zapponi GA, Marcello I. Some non neoplastic effects of ELF magnetic field in experimental animals. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2006;42(02):178-188.

Zbilut JP, Chua GH, Krishnan A, Bossa C, Colafranceschi M, Giuliani A. Entropic criteria for protein folding derived from recurrences: six residues patch as the basic protein word. *FEBS letters*. 2006;580(20):4861-4864.

Zbilut JP, Scheibel T, Huemmerich D, Webber CLJ, Colafranceschi M, Giuliani A. Statistical approaches for investigating silk properties. *Applied physics A-Materials science & processing*. 2006;82(2):243-251.

Zeuner A, Pedini F, Signore M, Ruscio G, Messina C, Tafuri A, Girelli G, Peschle C, De Maria R. Increased death receptor resistance and FLIP short expression in polycythemia vera erythroid precursor cells. *Blood*. 2006;107(9):3495-3502.

Zijno A, Verdina A, Galati R, Leopardi P, Marcon F, Andreoli C, Rossi S, Crebelli R. Influence of DNA repair polymorphisms on biomarkers of genotoxic damage in peripheral lymphocytes of healthy subjects. *Mutation research*. 2006;600(1-2):184-192.

Zinedine A, Brera C, Elakhdari S, Catano CF, Debegnach F, Angelini S, De Santis B, Faid M, Benlemlih M, Minardi V, Miraglia M. Natural occurrence of mycotoxins in cereals and spices commercialized in Morocco. *Food control*. 2006;17:868-874.

Zuccaro P, Palmi I, Pacifici R, Da Cas R, Raschetti R. L'utilizzo dei farmaci analgesici nella terapia del dolore. *Rivista Italiana di Cure Palliative*. 2006;1(Primavera 2006):41-45.

Zunic ZS, Kobal I, Vaupotic J, Kozak K, Mazur J, Birovljev A, Janik M, Celikovic I, Ujic P, Demajo A, Krstic G, Jakupi B, Quarto M, Bochicchio F. High natural radiation exposures in radon spa areas: a detailed field investigation in Niska Banja (Balkan region). *Journal of environmental radioactivity*. 2006;89(3):249-260.

## MONOGRAFIE E CONTRIBUTI IN MONOGRAFIE

Abballe A, De Felip E, di Domenico A, Ingelido AM. Inquinanti organici persistenti (POPs) nella fauna selvatica: significato e metodi di indagine. In: *Montagna e salute. Atti del workshop. Roma, 13-14 aprile 2005*. Bologna: Bononia University Press; 2006. p. 3-13.

Abeni F, Agostoni C, Aureli P, Aureli F, Bandini E, Barba G, et al., Boniglia C, Carratù B, Casale M, Coni E, Fiore A, Gattuso A, Gianfranceschi MV, Sanzini E. *Libro bianco sul latte e sui prodotti lattiero-caseari. Analisi delle conoscenze scientifiche e considerazioni sul valore del consumo di latte e derivati*. Milano: Assolatte; 2006.

Arcania G. Contributi delle microscopie allo studio delle membrane cellulari. In: Quaglino D, Falcieri E, Catalano M, Diaspro A, Montone A, Mengucci P, Pellicciari C, ed. *1956-2006: cinquanta anni di microscopia in Italia tra storia, progresso ed innovazione*. Pavia: Società italiana di scienze microscopiche; 2006. p. 219-234.

Balbi A, Chiaia E, Menichincheri RM, Morosini P. *Percorsi innovativi in salute mentale*. Roma: Alpes Italia; 2006.

Barbaro MC, Bertini A, ed. *Segnali sul fumo. Conoscenze scientifiche e indicazioni strategiche. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 15 marzo e 18 aprile 2005. Atti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2006.

Bedetti C, Barbaro MC, ed. *A tavola con i microrganismi: spunti per un'azione didattica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2006.

Bedetti C. Una proposta didattica rivolta alle scuole medie. In: Bedetti C, Barbaro MC, ed. *A tavola con i microrganismi: spunti per un'azione didattica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2006. p. 1-6.

Bonadonna L, Briancesco R, Lacchetti I, Paradiso R, Petrinca AR, Gabrieli R, Cencioni B. Protozoi e virus in matrici ambientali con particolare riguardo alla valutazione dei rischi igienico sanitari legati al riutilizzo delle acque reflue. In: *Riutilizzo irriguo di acque reflue depurate. Atti*. 2006. p. 105-116.

Campitelli L, Donatelli I. WHO coordination of Influenza global plan for possible avian influenza pandemic: progress, status and lessons to be learned. In: Wong JP, ed. *Recent developments in avian influenza*. Trivandrum: Transworld Research Network; 2006. p. 1-28.

Caprioli A. Zoonosi: malattie trasmesse dagli animali all'uomo. In: Bedetti C, Barbaro MC, ed. *A tavola con i microrganismi: spunti per un'azione didattica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2006. p. 38-43.

Carbonari F, Pennucci M, Guandalini E, Istituto di ricerche economiche per la pesca e l'acquacoltura (IREPA), ed. *La gestione del rischio nel settore ittico*. Roma: Ismea; 2006.

Cordella D. Il progetto "Integrazione dei servizi sanitari nel territorio Isola-to" dell'Istituto Superiore di Sanità. In: *Montagna e salute. Atti del workshop. Roma, 13-14 aprile 2005*. Bologna: Bononia University Press; 2006. p. 107-111.

De Castro P, Salinetti S. Writing and issuing grey literature: old and new responsibilities. In: *Science editors' handbook*. West Clandon: European Association of Science Editors; 2006. p. 1-6.

de La Torre R, Pichini S. Evaluación biológica del consumo de sustancias. In: *Tratado SET de trastornos adictivos*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2006. p. 122-127.

Francia N, Pistella I, Santucci D, Pandolfi M, Alleva E. Popolazioni sentinella (uccelli e mammiferi) e inquinamento ambientale nella provincia di Pesaro-Urbino. In: *Montagna e salute. Atti del workshop. Roma, 13-14 aprile 2005*. Bologna: Bononia University Press; 2006. p. 35-53.

Gatta G, De Angelis R. EUROCARE, la sopravvivenza per tumore in popolazione. In: Cavalli F, Cognetti F, Costa A, Orecchia R, ed. *Fondamenti di oncologia clinica*. Milano: Elsevier Italia; 2006. p. 131-150.

Gramiccia M, Scaglia M. Leishmaniosi. In: Scaglia M, Gatti S, Rondanelli EG, ed. *Parassiti e parassitosi umane dalla clinica al laboratorio*. Pavia: Selecta medica; 2006. p. 215-240.

Grandolfo M, Seniori Costantini A. Gli aspetti normativi. In: *Campi elettrici, magnetici ed elettromagnetici a frequenze intermedie, a radiofrequenza e microonde. Rischio cancerogeno*. Roma: Lega italiana per la lotta contro i tumori; 2006. p. 121-153.

Grandolfo M, Spinelli A. Interruzione volontaria di gravidanza in Italia: epidemiologia. In: Di Renzo GC, ed. *Ginecologia e ostetricia. Vol 1*. Roma: Verduci Editore; 2006. p. 1011-1016.

Grandolfo M. Biofisica dell'interazione e dosimetria. In: *Campi elettrici, magnetici ed elettromagnetici a frequenze intermedie, a radiofrequenza e microonde. Rischio cancerogeno*. Roma: Lega italiana per la lotta contro i tumori; 2006. p. 59-73.

Grandolfo M. I concetti fisici di base. In: *Campi elettrici, magnetici ed elettromagnetici a frequenze intermedie, a radiofrequenza e microonde. Rischio cancerogeno*. Roma: Lega italiana per la lotta contro i tumori; 2006. p. 15-34.

Grandolfo M. Riflessioni sulla programmazione e organizzazione dei servizi socio-sanitari. In: Di Renzo GC, ed. *Ginecologia e ostetricia. Vol 1*. Roma: Verduci Editore; 2006. p. 521-524.

Grandolfo M. Sorgenti e livelli d'esposizione ambientale. In: *Campi elettrici, magnetici ed elettromagnetici a frequenze intermedie, a radiofrequenza e microonde. Rischio cancerogeno*. Roma: Lega italiana per la lotta contro i tumori; 2006. p. 35-58.

Gruppo di lavoro del Progetto Indicatori di salute per il territorio e per l'attività ospedaliera, Conti S. *ERA Epidemiologia e ricerca applicata: mortalità evitabile e contesto demografico per Usl. Atlante 2006*. Roma: 2006.

Guandalini E. I nuovi regolamenti comunitari in materia di igiene delle produzioni alimentari di origine animale. Quali cambiamenti per la filiera ittica? In: *Il settore ittico in Italia e nel mondo: le tendenze recenti*. Roma: Ismea; 2006. p. 205-253.

Ingrosso L, Pocchiari M, Cardone F. Bionalytical diagnostic test for measuring prions. In: Van Emon JM, ed. *Immunoassay and other bioanalytical techniques*. Boca Raton: CRC Press; 2006. p. 309-336.

Macchia T, Gentili S. La diagnosi laboratoristica: aspetti tecnici. In: *Cocaina: manuale di aggiornamento tecnico scientifico*. Roma: Presidenza del Consiglio dei Ministri; 2006. p. 217-.

Michielin P, Morosini P. Efficacia degli interventi psicologici, psicoterapeutici e psicosociali. In: Moderato P, Rovetto F, ed. *Psicologo: verso la professione. Dall'esame di Stato al mondo del lavoro. 3. Ed.* Milano: McGraw-Hill; 2006. p. 157-176.

Minelli G. Studio epidemiologico-statistico sulla malattia di CJ. Esempio di Bayesian disease mapping. In: Monari P (Ed.), ed. *Biostatistica. Idee e proposte. Vol 3*. Bologna: CLUEB; 2006. p. 87-102.

Moran NE, Shickle D, Munthe C, Dierickx K, Petrini C, Piribauer F, Czabanowska K, Cowley H, Blancafort S, Petsetakis E. Are compulsory immunisation an incentive to immunise effective ways to

achieve herd immunity in Europe? In: Selgelid MJ, Battin MP, Smith CB, ed. *Ethics and infectious disease*. Malden: Blackwell publishing; 2006. p. 215-231.

Morosini P. Efficacia degli interventi, profili professionali e qualità in salute mentale. In: Balbi A, Menichincheri RM, Chiaia E, Morosini P, ed. *Percorsi innovativi in salute mentale*. Roma: Alpes Italia; 2006. p. 17-29.

Mutarelli M, Facchiano F, Colonna G, Facchiano AM. Bioinformatics tools for the analysis of gene expression by microarrays. In: *Recent Developments in Nucleic Acid Research*. Trivandrum, Kerala: Transworld Research Network; 2006. p. 175-200.

Olivieri A, De Angelis S, Fazzini C. L'osservatorio nazionale per il monitoraggio della iodoprofilassi in Italia. In: Meringolo D, Bianchi D, Bellanova B, ed. *Guida alla epidemiologia e prevenzione del gozzo endemico. Esperienza nella provincia di Bologna*. S. Giovanni in Persiceto: Malagoli Editore; 2006. p. 83-87.

Pantosti A. I batteri intorno a noi: amici o nemici? In: Bedetti C, Barbaro MC, ed. *A tavola con i microrganismi: spunti per un'azione didattica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2006. p. 26-37.

Paoletti L, De Bernardis B, Bruni B. L'inquinamento al microscopio elettronico: caratterizzazione strutturale e microanalitica degli inquinanti ambientali. In: Quaglino D, Falcieri E, Catalano M, Diaspro A, Montone A, Mengucci P, Pellicciari C, ed. *1956-2006: cinquanta anni di microscopia in Italia tra storia, progresso ed innovazione*. Pavia: Società italiana di scienze microscopiche; 2006. p. 335-348.

Petrini C. Creazionismo. In: *Dizionario enciclopedico della salute e della medicina. Vol. 4*. Roma: Istituto della Enciclopedia italiana; 2006. p. 176-177.

Pichini S, García-Algar O, de La Torre R. Clinical applications of hair analysis. In: Kintz P, ed. *Analytical and practical aspects of drug testing in hair*. Boca Raton, London, New York: Taylor & Francis; 2006. p. 201-222.

Pichini S, Palmi I, Marchei E, Pellegrini M, Pacifici R, Zuccaro P, Caputi AP, Calapai G, Oteri A, Gruppo di lavoro OssFAD. *Smart drugs*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2006.

Rogante M, Silvestri S, Bedini R, Macellari V. La realtà e le prospettive della telemedicina in ambiente montano. In: *Montagna e salute. Atti del workshop. Roma, 13-14 aprile 2005*. Bologna: Bononia University Press; 2006. p. 99-106.

Rossi S, Mastrobattista L, Martucci L, Pacifici R, Zuccaro P. La tutela della salute nelle attività sportive e la lotta contro il doping. In: Serpelloni G, Rossi A, ed. *Doping: aspetti medici, nutrizionali, psicopedagogici, legali ed etici e indicazioni per la prevenzione*. Vago di Lavagno (VR): Tipografia La Grafica; 2006. p. 237-242.

Santucci D, Francia N, Alleva E, ed. *Montagna e salute. Atti del workshop. Roma, 13-14 aprile 2005*. Bologna: Bononia University Press; 2006.

Scafato E, Russo R. *Alcol: le strategie di prevenzione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità*. Roma: Centro Stampa De Vittoria; 2006.

Scafato E, Russo R. *I giovani e l'alcol: istruzioni per l'uso. Un decalogo per i genitori*. Roma: Centro Stampa De Vittoria; 2006.

Sgadari C, Toschi E, Bacigalupo I, Sabbatucci M, Palladino C, Baccarini S, Carlei D, Sciaranghella G, Compagnoni D, Chiozzini C, Barillari G, Monini P, Ensoli B. Patogenesi del sarcoma di Kaposi. In: *Tumori ed infezione da HIV. Patogenesi e studi clinici del GICAT*. Milano: Biomedica; 2006. p. 15-26.

Superti F, Tinari A. La microscopia elettronica nella diagnosi e nello studio delle infezioni virali. In: Quaglino D, Falcieri E, Catalano M, Diaspro A, Montone A, Mengucci P, Pellicciari C, ed. *1956-2006: cinquanta anni di microscopia in Italia tra storia, progresso ed innovazione*. Pavia: Società italiana di scienze microscopiche; 2006. p. 313-324.

Taggi F, Pitidis A, ed. *Ambiente casa: la sicurezza domestica dalla conoscenza alla prevenzione. Rapporto del Sistema Informativo Nazionale sugli Infortuni in Ambienti di Civile Abitazione (SINIACA)*. Milano: FrancoAngeli; 2006.

Toni F, Curti M. Il progetto Bibliosan. Il sistema bibliotecario degli enti di ricerca italiani. In: Ponzani V, ed. *Rapporto sulle biblioteche italiane 2005-2006*. Roma: Associazione Italiana Biblioteche; 2006. p. 151-156.

Toti L, Orefice L, Pasolini Busca BC. A tavola con i microrganismi: amici o nemici. In: Bedetti C, Barbaro MC, ed. *A tavola con i microrganismi: spunti per un'azione didattica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2006. p. 26-37.

Von Hunolstein C, Bertuccini L, Baldassarri L, Puliti M, Tissi L. *Corynebacterium diphtheriae*: insight into new virulence properties. In: *Trends in diphtheria research*. Roma: Nova Science; 2006. p. 135-151.

Zapponi GA. La sperimentazione su animali. In: *Campi elettrici, magnetici ed elettromagnetici a frequenze intermedie, a radiofrequenza e microonde. Rischio cancerogeno*. Roma: Lega italiana per la lotta contro i tumori; 2006. p. 91-109.

Zapponi GA. Silice cristallina: il parere della Commissione consultiva tossicologica nazionale (CCTN) ed aspetti correlati. Introduzione. In: *Silice libera cristallina nei luoghi di lavoro: atti del convegno di Firenze Villa Montalto 8 settembre 2005*. Firenze: Regione Toscana; 2006. p. 12-13.

Zuccaro P, Martucci L, Pizzi E. La comunicazione e la lotta al tabagismo. In: Barbaro MC, Bertini A, ed. *Segnali sul fumo. Conoscenze scientifiche e indicazioni strategiche. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 15 marzo e 18 aprile 2005. Atti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2006. p. 27-32.

## RAPPORTI TECNICI

Andreani P, Cecchi G, Sforza MR, Pecorelli A, Dello Vicario E, Ciambella M, Venanzi D, Mancini L, ed. Indicatori e modelli per la gestione e il monitoraggio delle acque superficiali. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(07).

Aureli P, Orefice L, ed. Alimentazione sicura in ambito domestico: obiettivi e raccomandazioni per la prevenzione e sorveglianza delle tossinfezioni alimentari. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(27).

Baglio G, Spinelli A, Guasticchi G. La donna immigrata in Italia. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(17):1-9.

Barone F, Mazzei F, De Luca G, Russo MT, Bignami M. Role of the oxidative DNA damage in genome instability and cancer. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(50):50-52.

Bastone A, Soggiu ME, Vollono C, Viviano G, Masciocchi M, Rago G, Sellitri C, Spagnolo S, Spartera M. Stili di vita e comportamenti delle popolazioni di Taranto, Massafra, Crispiano e Statte ai fini della valutazione dell'esposizione inalatoria ad inquinamento atmosferico. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(36).

Bedini R, Caiazza S, Filippini P, Pecci R, Di Carlo F, Prucher E, Aiello M, Quaranta M. Usura dei tessuti dentali indotta da ciclo masticatorio simulato in vitro: risultati preliminari. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(02).

Belardelli F, Aricò E, Marincola FM, Wang E. Clinical trials using IFN- $\alpha$  as a vaccine adjuvant: new strategies for the molecular monitoring of the immune response. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(50):26-30.

Bianchi F, Comba P, ed. Indagini epidemiologiche nei siti inquinati: basi scientifiche, procedure metodologiche e gestionali, prospettive di equità. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(19).

Bianco E, Mariano A, Mele A, Sagliocca L, Amoroso M. Lo screening per infezione da virus C negli adulti in Italia. *Programma nazionale per le linee guida (PNLG)*. 2006;11.

Bianco E, Mele A, Morisco F, Sagliocca L, Expert Consensus Conference. Gruppi di lavoro. Gestione delle ipertransaminasemie croniche asintomatiche non virus, non alcol correlate. Suggerimenti sull'iter diagnostico e il monitoraggio. *Programma nazionale per le linee guida (PNLG)*. 2006;12.

Brambilla G, De Filippis S, di Domenico A. Linee guida per la prevenzione della contaminazione da PCDD, PCDF, e sostanze diossina-simili in azienda agricola. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(05).

Bruno M, Marchiori E, Mecozzi M, Congestri R, Melchiorre S, Falleni F, Nusca A, Arcangeli L, Cannavacciuolo F, Pezone L. Risanamento trofico negli ecosistemi lacustri: confronto fra i laghi di Bracciano e Martignano. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(11).

Buttò S. La sperimentazione vaccinale nei paesi in via di sviluppo. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(29):8-15.

Caccia B, Mattia M, Grisanti F, ed. Convegno nazionale Sistemi di calcolo avanzato per la pratica clinica e la ricerca in fisica medica. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 13 dicembre. *Rapporti ISTISAN*. 2006.

Caccia B. Introduzione. *Rapporti ISTISAN*. 2006;6(54):1.

Calicchia MC, Della Seta M, ed. Il MeSH parla anche italiano nella ricerca, l'editoria, la promozione della salute. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 27 giugno 2006. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(49).

Calicchia MC. Il MeSH parla anche italiano nella ricerca, l'editoria, la promozione della salute. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 27 giugno 2006. Introduzione al convegno. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(49):1-3.

Campitelli L, Facchini M, Di Martino A, Spagnolo D, Calzoletti L, Fabiani C, Bedini B, Grisetti T, Di Trani L, Donatelli I. Indagini virologiche e siero-epidemiologiche su virus influenzali aviari e sviluppo di un vaccino pandemico. Progetto europeo FLUPAN "Preparing for an influenza pandemic". Rapporto preliminare. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(22).

Candido A, Chionne P, Madonna E, Rovetto C, Salvi E, Caratelli A, Piccinini P, Verani P, Rapicetta M. Programma nazionale di valutazione della qualità dei test di screening per la ricerca di HBsAg anti-HCV e anti-HIV presso i laboratori diagnostici. Attività e risultati 1994-2003. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(03).

Cassone A. Riflessioni sul Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate dell'Istituto Superiore di Sanità nel primo triennio di attività (2003-2005). *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(35).

Catalano L, Abbonizio F, Giampaolo A, Hassan HJ. Registro nazionale e regionale del sangue e del plasma. Rapporto 2005. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(30).

Cattani G, Viviano G, ed. Stazione di rilevamento dell'Istituto Superiore di Sanità per lo studio della qualità dell'aria: anni 2003 e 2004. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(13).

Cecchi G, Mancini L. Salute degli ecosistemi come priorità della gestione ambientale. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(10).

Ciadamidaro S, Mancini L, ed. Stato ecologico del reticolo idrografico minore di Roma. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(42).

Cianfriglia M, Flego M, Ascione A, Zamboni S, Imperiale V. Immunotherapy of drug unresponsiveness tumors. Selection and characterization of human single chain fragment variable (SCFV) monoclonal antibodies against CEA. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(50):53-59.

Colucci A, Gallo P, Rezza G, Luzi AM, ed. Convegno del National Focal Point italiano Infezione da HIV, AIDS e popolazioni migranti: quali possibili interventi in ambito psico-socio-sanitario. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 17 novembre 2004. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(29).

Comba P, Bianchi F, Pirastu R, Terracini B. Studi epidemiologici sui siti inquinati in Italia: valutazione delle esperienze e nuove prospettive. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(19):196-199.

Comba P, Fazzo L. Disegno dello studio epidemiologico nei siti inquinati: aspetti di validità e fattibilità. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(19):5-17.

Comba P, Pirastu R, Pasetto R. Ambiente e salute: il ruolo dell'epidemiologia ambientale. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(01):13-24.

Conti S, D'Ottavi SM, Masocco M, Meli P, Minelli G, Rago G, Solimini R, Vichi M, Bruzzone S, Crialesi R, Frova L. La mortalità in Italia nell'anno 2000. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(48).

Conti S, Mennini FS, Minelli G, Palazzo F, Ricciardi A. Analisi della mortalità evitabile in Italia: un contributo ai profili e piani di salute delle Regioni. *Rapporto CEIS - Sanità 2006. Il governo del sistema sanitario. Complessità e prospettive dei nuovi assetti istituzionali*. 2006;257-267.



Costantino N, Mongiardo G, Munafò E, Bambino I, Russo M, Romi R, ed. Procedura operativa per la disinfezione dei rotabili ferroviari. *Procedura operativa per la disinfezione dei rotabili ferroviari*. 2006.

Cusanno F, Cisbani E, Colilli S, Fratoni R, Garibaldi F, Giuliani F, Gricia M, Lo Meo S, Lucentini M, Magliozzi ML, Santavenere F, Torrioli S, Lanza R, Majewski S, Cinti MN, Pani R, Pellegrini R, Orsolini Cencelli V, De Notaristefani F, Bollini D, Navarra F. High resolution, high sensitivity detectors for molecular imaging with radionuclides: the coded aperture option. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(14):10-14.

Da Cas R, Fava M, Giuliani M, Orzella L, Pasquale L, Pasquarella A, Raschetti R, Rusca F, Stazi M, ed. Rapporto sulla prescrizione farmaceutica. Regione Lazio. Anno 2004. *Rapporto sulla prescrizione farmaceutica. Regione Lazio. Anno 2004*. 2006.

Da Cas R, Fava M, Giuliani M, Orzella L, Pasquale L, Raschetti R, Rusca F, Stazi M, ed. Rapporto sulla prescrizione farmaceutica. Regione Lazio. Anno 2005. *Rapporto sulla prescrizione farmaceutica. Regione Lazio. Anno 2005*. 2006.

Da Cas R, Ruggeri P, Romagnoli C, Rossi M, Abraha I, Di Loreto P, Gamboni B, Venegoni M, Traversa G. Prescrizione farmaceutica in Umbria. Analisi dei dati relativi al 2005. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(41).

De Angelis C, Onori S. Alanine dosimetry at ISS. *Alanine dosimetry for clinical applications. Proceedings of the 216th PTB-Seminar held on May 8th and 9th, 2006 in Braunschweig*. 2006;59-64.

De Castro P, Napolitani F, Poltronieri E. Impiego dei MeSH nel processo editoriale: dalla submission alla pubblicazione. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(49):37-43.

De Castro P, Salinetti S, ed. La letteratura grigia nella comunicazione scientifica: il "Nancy style" per garantire la qualità editoriale dei rapporti tecnici. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(55).

Della Seta M. Il linguaggio medico universale e la traduzione italiana dei Medical Subject Headings. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(49):4-11.

Falcone MA, Ferrari P. Soggettario della biblioteca dell'Istituto Superiore di Sanità: esperienze d'efficacia e precisione scientifica nell'impiego delle voci MeSH. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(49):12-18.

Fano V, Porta D, Dell'Orco V, Blasetti F, De Felip E, di Domenico A, Fantini F, Corbo A, D'Ovidio M, Forastiere F, Perucci CA. Esperienza del Lazio sulla valle del fiume Sacco: studi epidemiologici in un'area contaminata da composti organoclorurati persistenti. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(19):147-157.

Ferdinandi M, Viviano G. Inquinanti gassosi (ozono, ossidi di azoto, ossido di carbonio). *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(13):4-24.

Ferretti E, Veschetti E, Ottaviani M. Igiene delle acque destinate al consumo umano: criteri normativi e metodologici. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(18):33-41.

Ferri M, Roazzi P. Implementazione e sviluppi dell'applicativo Web Medical Subject Headings - traduzione italiana. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(49):19-24.

Forcella E. Storie di donne. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(17):55-64.

Forte G, Alimonti A. Considerazioni metodologiche sulla produzione di valori di riferimento per gli elementi. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(18):23-32.

Fragale A, Remoli AL, Battistini A. The role of transcription factors of the IRF family IRF-1 and IRF-8, in the generation of dendritic cell-mediated tumor immunity: novel approaches to cancer therapy. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(50):66-71.

Galli MC, Sbrenni S, Neroni M. Linee guida per l'attuazione di un sistema di assicurazione della qualità in un laboratorio di prova. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(6).

Garaci E, D'Addazio C, Giuliano F, ed. ISS/NIH Collaborative Programme 2006 Progress report meeting. Istituto Superiore di Sanità, Rome July 4-6, 2006. Proceedings. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(50).

Garibaldi F, Cisbani E, Colilli S, Cusanno F, Fratoni R, Giuliani F, Gricia M, Lo Meo S, Lucentini M, Magliozzi ML, Santavenere F, Torrioli S, Cinti MN, De Vincentis G, Pani R, Pellegrini R, Scopinaro F, Schillaci O, Simonetti G, Del Vecchio S, Salvatore M, Majewski S, Lanza R. Molecular imaging: high resolution detectors for early diagnosis and therapy monitoring of breast cancer. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(14):1-9.

Gaudiano MC, Bartolomei M, Sestili I, Bertocchi P. Problematiche di qualità del farmaco correlate all'efficacia e sicurezza. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(15):9-17.

Gaudiano MC, Bartolomei M, Sestili I, ed. Procedure di mutuo riconoscimento: problematiche di qualità dei farmaci per uso umano nei dossier di autorizzazione all'immissione in commercio. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(15).

Gaudiano MC, Bartolomei M, Sestili I, Palazzino G, Bertocchi P. Procedure di mutuo riconoscimento: problematiche di qualità dei farmaci per uso umano nei dossier di autorizzazione all'immissione in commercio. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(15):1-4.

Gaudiano MC, Bartolomei M. Linee guida per la valutazione della qualità di un farmaco. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(15):5-8.

Gaudiano MC, Rodorigo P, Bartolomei M, Sestili I, Bertocchi P, Manna L, Gostoli G, Borioni A, Gallinella B, Ferretti R, Cirilli R, Gallo FR, Palazzino G. Conclusioni e sviluppo futuro del lavoro valutativo. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(15):22-25.

Gaudiano MC, Rodorigo P, Bartolomei M, Sestili I, Bertocchi P, Manna L, Gostoli G, Borioni A, Gallinella B, Ferretti R, Cirilli R, Gallo FR, Palazzino G. Lavoro valutativo sulla parte "qualità" dei dossier. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(15):18-21.

Gramiccioni L. Cooperazione scientifica tra Italia e Ecuador nel settore dell'epidemiologia ambientale: finalità, ambiti applicativi, approcci metodologici. Introduzione. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(01):1.

Gramiccioni L. Indagini epidemiologiche nei siti inquinati: basi scientifiche, procedure metodologiche e gestionali, prospettive di equità. Introduzione. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(19):1-2.

Grande S, Luciani AM, Palma A, Rosi A, Giovannini C, Saporà O, Lpjacono PA, Patti VI, Raffaele L, Valastro LM, Guidoni L, Viti V. Magnetic resonance spectroscopy study of the effects of high and low let proton beams irradiation on cultured tumor cells. *LNS Activity Report*. 2006;210-213.

Grandolfo M, Pediconi M, Timperi F, Bucciarelli M, Andreozzi S, Spinelli A. Epidemiologia dell'interruzione volontaria della gravidanza in Italia. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(17):10-25.

Harari R, Comba P, Marsili D, Pirastu R, ed. Cooperazione scientifica tra Italia e Ecuador nel settore dell'epidemiologia ambientale: finalità, ambiti applicativi, approcci metodologici. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(01).

- Iavarone I. Valutazione dell'esposizione ad inquinanti ambientali. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(19):18-33.
- Iavarone I. Valutazione dell'esposizione in epidemiologia ambientale. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(01):25-31.
- Liguori G, Parlato A, Alfieri R, Russo P, Caporali MG, Rota MC. La legionellosi. *Rapporto Osservasalute 2006. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane*. 2006;156-157.
- Luzi AM, Colucci A, Gallo P. Il National Focal Point italiano. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(29):2-4.
- Luzi AM, Colucci A, Gallo P. Italy. *Community needs-community responses. Trend reports on migration and HIV/AIDS in Europe*. 2006;98-105.
- Magliozzi ML, Cisbani E, Colilli S, Cusanno F, Fratoni R, Garibaldi F, Giuliani F, Gricia M, Lo Meo S, Lucentini M, Santavenere F, Torrioli S, Veneroni P, Schillaci O, Simonetti G, Majewski S, Cinti MN, De Vincentis G, Pani R, Pellegrini R, Scopinaro F. GEANT4 code for the optimization of molecular imaging detector. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(14):15-19.
- Magliozzi ML, Cisbani E, Cusanno F, Garibaldi F, ed. Molecular imaging by radionuclides: applications to the investigation of in vivo biological processes and to the early diagnosis of cancer. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(14).
- Magliozzi ML, Cisbani E, Cusanno F, Garibaldi F, Giuliani F, Grigia M, Lo Meo S, Lucentini M, Santavenere F, Veneroni P, Schillaci O, Simonetti G, Majewski S, Cinti MN, De Vincentis G, Pani R, Pellegrini R, Scopinaro F. Uso di GEANT4 per l'ottimizzazione delle prestazioni di rivelatori per imaging molecolare con radionuclidi. *Rapporti ISTISAN*. 2006;6(54):40-45.
- Mancini L, Ludovici AA, Marcheggiani S, ed. Workshop Gli stakeholder e la Direttiva Acque 2000/60/CE. Il ruolo della partecipazione pubblica. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 1 dicembre 2004. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(44).
- Mancini L, Marcheggiani S, Cara E, Venturi L, ed. Rischio microbiologico e qualità delle sabbie marine costiere: due campagne di monitoraggio a confronto. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(31).
- Mantovani A, Baldi F. Acido folico: nuovi aspetti nella valutazione rischio-beneficio. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(34):41-47.
- Marconi A, Cattani G, Cusano MC, Inglessis M, Settimo GV, Viviano G. Materiale particolato aerodisperso. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(13):37-50.
- Marsili D. Impatto socio-ambientale dell'attività petrolifera nella regione amazzonica ecuadoriana: il caso della provincia di Pastaza. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(01):64-71.
- Matarrese P, Giammarioli AM, Zakeri Z, Malorni W. Mitochondrial remodeling modulates cell fate. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(50):60-65.
- Mazzaccara A, Trama A, Pucci D, Guerra M, Scotti L, Fantoma A. Qualità organizzativa dei Ser.T in relazione alle sostanze di nuovo consumo: risultati di un censimento. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(53).
- Mele A, Mariano A, D'Angelo F, ed. Expert Consensus Conference. Lo screening per infezione da virus dell'epatite C negli adulti in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 4-5 maggio 2005. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(47).

Mele A, Tosti ME, Spada E, Mariano A, Bianco E, SEIEVA collaborating group. Epidemiology of acute viral hepatitis: twenty years of surveillance through SEIEVA in Italy and a review of the literature. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(12).

Menichini E, Monfredini F. Idrocarburi policiclici aromatici. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(13):63-68.

Menichini E, Settimo GV, Viviano G, Gruppo di lavoro Istituto Superiore di Sanità "Metodiche per il rilevamento delle emissioni in atmosfera da impianti industriali". Metodi per la determinazione di arsenico, cadmio, nichel e idrocarburi policiclici aromatici nelle deposizioni atmosferiche. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(38).

Menniti Ippolito F, Traversa G, Da Cas R, Capuano A, Bolli M, ed. Sicurezza dei farmaci in pediatria. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(16).

Micheli A, Baili P, Casella I, Inghelmann R, Grande E. Tumori. *Rapporto Osservasalute 2006. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane*. 2006;159-170.

Pajalunga D, Mazzola A, Salzano AM, De Luca G, Crescenzi M. Proteomic investigation of the mechanisms cocontrolling the cyclin d-dependent kinase. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(50):48-49.

Palazzino G. Controllo di qualità per i prodotti di origine vegetale. *Rapporti GSISR*. 2006;202:23-26.

Palma A, Luciani AM, Sordi P, Adorante N, Grande S, Fratoni R, Ranghiasi C, Veneroni P, Barone P, Guidoni L, Viti V. Modifications and home-built accessories of a commercial microdensitometer to obtain 3D dose maps of Fricke gel dosimeter. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(40).

Pasetto R, Pirastu R. Studio di coorte nel contesto dei siti inquinati. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(19):34-50.

Pastore Celentano L, Sodano L, Ferrara MA, Giannitti M, Rapicetta M, Pizzuti R, Castaldo V, Ciofi Degli Atti ML, Gruppo di lavoro ad hoc per l'indagine. Indagine su un cluster di casi di infezione acuta da virus dell'epatite B associato a ricovero ospedaliero. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(45).

Peschle C. Micrnas in hematopoiesis and cancer. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(50):22-25.

Petrucci F, Bocca B. Catalizzatori per autotrazione: contaminazione dell'aria da elementi del gruppo del platino. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(18):1-13.

Petrucci F, Senofonte O, ed. Elementi inorganici di interesse tossicologico: quantificazione in matrici ambientali, biologiche e alimentari. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(18).

Pierini A, Bianchi F, Minichilli F, Bianca S, Calzolari E, Scarano G, Tenconi R, Agazio E, Salerno P, Taruscio D. Malformazioni congenite sensibili all'azione dell'acido folico: l'andamento del fenomeno in Italia. *Rapporti ISTISAN*. 2006;16(34):48-67.

Pierini A, Bianchi F, Salerno P, Taruscio D, ed. Registro nazionale malattie rare: malformazioni congenite e acido folico. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(34).

Pizzarelli S, Cammarano RR. Aggiornamento delle modalità di ricerca in PubMed. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(49):49-59.

Rezza G. Convegno del National Focal Point italiano Infezione da HIV, AIDS e popolazioni migranti: quali possibili interventi in ambito psico-socio-sanitario. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 17 novembre 2004. Introduzione. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(29):1.

Romagnoli G, Borghi P, Lokinov D, Lobanenkov V, Agadjanyan M, Morse HC, Belardelli F, Gabriele L. Evaluation of the potential role of the new cancer-testis antigen boris for the development of novel strategies of immunotherapy of cancer. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(50):36-40.

Romanini E, Villani C, Torre M. Qualità di vita e protesi di anca. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(04).

Rota MC, Bella A, Ciofi Degli Atti ML, De Mei B, Giannitelli S, Salmaso S, Lai P, De Luca S, Gasparini R, Zanetti AR, Campello C, Crovari P. INFLUNET: il sistema italiano di sorveglianza sentinella dell'influenza. *Rapporto Osservasalute 2006. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane*. 2006;51-55.

Rota MC, Bella A, Lana S, Parrocchini S, Ciofi Degli Atti ML. ICONA 2003: un'indagine nazionale di copertura vaccinale infantile. *Rapporto Osservasalute 2006. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane*. 2006;46-50.

Saffa MC, Regine V, Suligo B, Gruppo SORVHIV. La sorveglianza dell'infezione da HIV. *Rapporto Osservasalute 2006. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane*. 2006;137-139.

Salvatore G, Grillo C, Mattei D, Bruno M. Analisi SPME-HS/GC-MS di campioni della fioritura di *Ostreopsis ovata* del 2005 (Genova). *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(09).

Salvia A, Rossini A, Balice MP, Terziani S, Guaglianone E, Donelli G. Infezioni da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente in strutture ospedaliere di riabilitazione neuromotoria: studio pilota della Fondazione Santa Lucia di Roma. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(46).

Scafato E, Allamani A, Codenotti T, Marcomini F, Patussi V, Rossi A, Struzzo P, Russo R, PHEPA Italian Country Team. Primary Health Care European Project on Alcohol, (Phepa). EU Study 2003-2004. Italian team report. *Primary Health Care European Project on Alcohol, (Phepa). EU Study 2003-2004. Italian team report*. 2006.

Scafato E, Allamani A, Struzzo P, Italian WHO Phase IV EIBI Working Group, Galluzzo L. Italy. *WHO Collaborative Project on identification and management of alcohol-related problems in primary health care. Report on phase IV. Development of country-wide strategies for implementing early identification and brief intervention in primary health care*. 2006;145-171.

Scafato E, Russo R, Ghirini S, Gandin C, Galluzzo L, Martire S, Parisi N. Consumo di alcol. *Rapporto Osservasalute 2006. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane*. 2006;26-30.

Senofonte O, D'Ilio S. Capelli come matrice per il controllo dell'esposizione. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(18):76-86.

Settimi L, Marcello I, ed. Intossicazioni acute da antiparassitari. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(52).

Soriero A, Fuselli S. Composti organici volatili: alifatici e aromatici. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(13):25-30.

Spinelli A, Forcella E, Di Rollo S, Baglio G, Grandolfo M, Gruppo di studio sull'interruzione volontaria di gravidanza tra le donne straniere. Indagine sull'interruzione volontaria della gravidanza tra le donne straniere. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(17):25-54.

Spinelli A, Forcella E, Di Rollo S, Grandolfo M, ed. L'interruzione volontaria di gravidanza tra le donne straniere in Italia. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(17).

Stacchini P, Pastorelli AA. Normativa comunitaria per la determinazione di metalli pesanti nei prodotti alimentari: campionamento e analisi. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(18):57-62.

Stacul E, Beccaloni E. Tecniche di campionamento, trattamento e analisi di matrici ambientali solide. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(18):14-22.

Straface E, Vona R, Basciani S, Khosravi-Far R. Effects of tyrosine kinase inhibitor imatinib (GLIVEC) on wild type and drug resistant kaposi's sarcoma cells. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(50):41-47.

Suligo B, Camoni L, Borghi V, Ippolito E. Epidemiologia dell'infezione da HIV e dell'AIDS nel cittadino straniero. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(29):5-7.

Taggi F, Dosi G, Giustini M, Crenca A, Cedri C, Fondi G, Iacone P. Il sistema "Ulisse" per il monitoraggio dell'uso delle cinture di sicurezza e del casco in Italia (2000-2005). *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(39).

Taruscio D, Salerno P. Acido folico e difetti congeniti: evidenze scientifiche e strategie di sanità pubblica. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(34):1-10.

Testi A, Fanelli G, Bisceglie S, Pace G, Mancini L. Comunità animali e vegetali e qualità delle acque: un contributo all'attuazione della Direttiva 2000/60/CE in Italia. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(37).

Toccaceli V, Nisticò L. Promozione di una banca biologica per il progetto europeo "GenomaEUtwi": riflessioni etiche e tutela della privacy nella conservazione di tessuti umani per la ricerca. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(56).

Trinca S, Altavista P, Binazzi A, Mastrantonio M, Uccelli R, Stumpo M, Rocchia N, Cossa L, Vanacore N, Comba P. Polo industriale di Termoli e sito di interesse nazionale per le bonifiche di Guglionesi: risultati preliminari dello studio di mortalità. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(19):185-195.

Vichi M, Masocco M, Conti S, De Angelis R, Verdecchia A. Mortalità per tumori in Italia (biennio 2000-2001). *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(21).

Violante N, Caimi S, Di Gregorio M. Quantificazione nei tessuti e nei fluidi biologici: campionamento, pretrattamento e analisi. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(18):63-75.

Viviano G, Cusano MC, Cattani G, Inglessis M, Settimo GV, Marconi A. Metalli e metalloidi. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(13):51-62.

Viviano G, Mazzoli P, Settimo GV. Microinquinanti organici e inorganici nel comune di Mantova: studio dei livelli ambientali. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(43).

Zanetti C, Fuselli S. Composti organici volatili: carbonilici. *Rapporti ISTISAN*. 2006;06(13):31-36.

Zuccaro P, Rossi S, Mazzola M, Maurilli V, Martucci L, Mortali C, Pichini S, Pacifici R, Ferrara S, Snenghi R, Terranova C, Cavarzeran F, Favretto D, Caprino L, Licata S. Reporting system doping-antidoping 2005. *Reporting system doping-antidoping 2005*. 2006.

Zuccaro P, Rossi S, Mazzola M, Mortali C, Pacifici R, Ferrara S, Snenghi R, Terranova C, Cavarzeran F, Favretto D, Caprino L, Licata S. Reporting system doping antidoping 2003-2004. *Reporting system doping antidoping 2003-2004*. 2006.

## ATTI DI CONGRESSO

Citazione Addeo SR, Marra M, Meo G, Arancia G, Franco R, Laise MR, La Mura A, Striano S, Molinari A, Belfiore A, Grieco P, Budillon A, Caraglia M. Urotensin II receptor: a new diagnostic marker and therapeutic target in human prostate adenocarcinoma. In: *Convegno annuale AICC Nuove prospettive nella terapia dei tumori. Abstracts*; 14-15 dicembre 2006; Palermo. 2006. p. 1.

Adone R, Pasquali P, Marianelli C, Tarantino M, Ciuchini F. Preliminary evaluation of a gamma-interferon test as alternative assay to determine the potency of purified protein derivative (PPD) of mycobacterium bovis tuberculins. In: *2. International conference on TB vaccines for the world. Abstracts*; April 19-21, 2006; Vienna. 2006.

Adriani W, Canese R, Podo F, Laviola G. Long-term effects of adolescent methylphenidate exposure: reduced impulsive behaviour is associated with specific and 1H MRS - detectable metabolic changes in adult rat brains. In: *5. Forum of European neuroscience (FENS Forum 2006). Abstracts*; July 8-12, 2006; Vienna. 2006.

Agostinelli E, Arancia G, Seiler N. Sensitization of human tumor cells to spermine enzymatic oxidation products by a lysosomotropic compound (MDL 72527): a new approach in anticancer therapy. In: *International conference on the role of polyamines and their analogs in cancer and other diseases. Abstracts*; September 10-14, 2006; Tivoli. 2006. p. 79-80.

Alleva E, Branchi I. Making available scientific information in the third millennium: perspectives for the neuroscientific community. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C9):11.

Alleva E, Branchi I. Modelli sperimentali predittivi di vulnerabilità nell'uomo: criticità per il terzo millennio. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):29.

Altieri I, Castelli M, Semeraro A, Chiodo F, Menditto A, Patriarca M. Evaluation of uncertainty of measurement from validation data: an application to clinical analyses. In: *18. Analysdagarna (Analytical Days). Abstracts*; June 12-15, 2006; Goteborg. 2006. p. 142.

Amendola G, Fava L, Attard Barbini D, Dommarco R, Funari E, Orrù MA. Determinazione di residui di fitofarmaci in succhi di frutta campionati a Roma. In: *6. Convegno nazionale fitofarmaci e ambiente. Abstracts*; 20-21 aprile 2006; Catania. 2006.

Amendola G, Pelosi P, Cataldi L, Gregori E, Dommarco R. Multiresidue determination of pesticides in honey. In: *6. European pesticide residue workshop (EPRW). Book of abstracts*; May 21-25, 2006; Corfù. Corfù; 2006. p. 114.

Anniballi F, Delibato E, Fenicia L, De Medici D, Aureli P. Determinazione di C. botulinum tipo A mediante SYBR-green real-time PCR. In: *Conferenza nazionale La sicurezza microbiologica nella produzione di alimenti per il 21° secolo. Alimenti tradizionali a produzione limitata. Atti*; 11 maggio 2006; Bologna. Bologna; 2006. p. 91-94.

Appelgren EC, Ruggeri P, Spila Alegiani S, ed. Convegno Epidemiologia per la sorveglianza: dal disegno alla comunicazione. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 15-16 maggio 2006. Riassunti. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C2).

Attard Barbini D, Vanni F, Girolimetti S, Stefanelli P, Dommarco R. Sviluppo di una metodologia analitica per la determinazione dei residui di insetticidi piretroidi in alimenti di origine animale. In: *6. Convegno nazionale fitofarmaci e ambiente. Abstracts*; 20-21 aprile 2006; Catania. 2006.

Aureli F, Lucchetti D, Di Pasquale M, Fabrizi L, Aureli P, Coni E. Acrilammide assunta attraverso la dieta o l'acqua da bere: biodisponibilità relativa nel suino. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):63.

Badoni D, Giulioni M, Dante V, Del Giudice P. An a VLSI recurrent network of spiking neurons with reconfigurable and plastic synapses. In: *2006 IEEE International symposium on Circuits and systems (ISCAS 2006)*. *Proceedings*; May 21-24, 2006; Kos. 2006. p. 1227-1230.

Bartolomei M, Bertocchi P, Rodomonte A, Antoniella E, Valvo L. Evaluation of hydration phenomena in commercial tablets and in-lab formulations containing diclofenac sodium. In: *5. World meeting on pharmaceuticals biopharmaceutics and pharmaceutical technology*; March 27-30, 2006; Geneva. Geneva; 2006.

Bartolomei M, Rodomonte A, Bertocchi P, Antoniella E, Valvo L. Evaluation of hydration phenomena in commercial tablets and in-lab formulations containing diclofenac sodium. In: *5. World meeting on pharmaceuticals biopharmaceutics and pharmaceutical technology*; 27-31 agosto 2006; Krakow. Geneva; 2006.

Battista P, Monini M, Cappuccini F, Falcone E, Lavazza A, Ruggeri FM. Report of calves rotavirus prevalence in farms of northern Italy. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C4):23.

Becker K, Hughes H, Howard K, Armstrong M, Roberts D, Lazda EJ, Short J, Shaw A, Patton MA, Tartaglia M. Early fetal death associated with compound heterozygosity for Noonan syndrome-causative PTPN11 mutations. In: *9. Congresso nazionale della Società italiana di genetica umana (SIGU)*. *Abstracts*; 8-10 novembre 2006; Venezia. Venezia; 2006.

Belardelli F, Moretti F, Capone I, Migliaccio G, Ferrantini M. Towards the promotion of clinical research of cancer immunotherapy: the need of initiatives at the European level and opportunities in the context of the Eurocan+plus project. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C3):49.

Benedetti M, Miniero R, Comba P. Proposta di criteri per la sorveglianza dei sarcomi dei tessuti molli in prossimità di siti inquinati da sostanze chimiche ad azione diossino-simile. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C2):70.

Benigni R, Bossa C. Nuovi strumenti per studi di relazioni struttura-attività. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):77.

Berry A, Bonsignore LT, Giorgio M, Martin-Padura I, Pelicci PG, de Kloet ER, Alleva E, Minghetti L, Cirulli F. Behavioural characterisation of a mutant mouse strain showing resistance to oxidative stress. In: *5. Forum of European neuroscience (FENS Forum 2006)*. *Abstracts*; July 8-12, 2006; Vienna. 2006.

Bertini Malgarini R, Meneguz A, Tucci P, Pimpinella G. Il prolungamento dell'intervallo QT: azioni e reazioni. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):17.

Bertozzi N, Bietta C, D'Argenio P, De Giacomi GV, Pirous F, Gallo T, Perra A, Sconza F, Trinito MO, Binkin N. Studio PASSI: progressi delle aziende sanitarie per la salute in Italia. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C2):19.

Bianchi F, Minichilli F, Pierini A, Bianca S, Calzolari E, Scarano G, Tenconi R, Taruscio D. Epidemiologia di malformazioni congenite sensibili all'acido folico in Italia. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C2):29.

Binetti R, Marcello I. La redazione della scheda informativa in materia di sicurezza: il problema della qualità dei dati. In: *RisCh' 2006. Il rischio chimico nei luoghi di lavoro. Identificazione, misurazione,*



valutazione, prevenzione e protezione, sorveglianza sanitaria. *Atti, vol 1*; 13 ottobre 2006; Modena. 2006. p. 45-64.

Binetti R, Marcello I. La valutazione dei pericoli per la salute e la sicurezza. In: *RisCh' 2006. Il rischio chimico nei luoghi di lavoro. Identificazione, misurazione, valutazione, prevenzione e protezione, sorveglianza sanitaria. Atti, vol 1*; 13 ottobre 2006; Modena. 2006. p. 65-94.

Bocca B, Conti ME, Forte G, Pino A, Mattei D, Alimonti A. Clean, multi-sample and easy digestion procedures for biological and environmental analysis of trace elements: examples on whole blood, biopsies and lichens. In: *12. Symposium on Sample handling for environmental and biological analysis. Abstracts*; October 17-20, 2006; Zaragoza. 2006. p. 125.

Bocca B, Forte G, Pino A, D'Ippolito C, Alimonti A. Valori di riferimento per gli elementi in traccia in una popolazione urbana. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):85.

Bocchinfuso G, Stella L, Martinelli S, Flex E, Carta C, Pantaleoni F, Pispisa B, Venanzi M, Tartaglia M, Palleschi A. Structural and functional effects of disease-causing amino acid substitutions affecting residues ALA72 and GLU76 of the protein tyrosine phosphatase SHP-2. In: *9. Congresso nazionale della Società italiana di genetica umana (SIGU). Abstracts*; 8-10 novembre 2006; Venezia. Venezia; 2006.

Bonadonna L, Cataldo C, Semproni M. Coliforms and Escherichia coli recovered with two methods: the European drinking water directive reference method and the colilert 18/quant-i-tray system. In: *AQUA 2005. International Conference on New Water Culture. Book of Abstracts & Programme*; 21-23 ottobre 2005; Atene. 2006. p. 47.

Bonadonna L, Della Libera S. Problemi di alterazione microbiologica: biofilm e biofiling (fenomeno, cause, effetti). In: *29. Giornata di studio di ingegneria sanitaria ambientale. Influenza dei sistemi di distribuzione sulla qualità dell'acqua potabile. Atti*; 18 novembre 2005; Genova. 2006. p. 1-8.

Bozzetto L, Annunzi G, Patti L, Santangelo C, Giacco R, Di Marino L, De Natale C, Minerva V, Masella R, Riccardi G, Rivellese A. Il diabete tipo 2 è caratterizzato da ridotti livelli postprandiali di adiponectina nel plasma e nel tessuto adiposo (mRNA). In: *Convegno annuale del Gruppo di Studio Diabete e Aterosclerosi della Società Italiana di Diabetologia. Atti*; 3-4 febbraio 2006; Venezia. 2006. p. 21.

Braghiroli L, Leone MG, Meneguz A. Medicinali per uso pediatrico: rilevanza dell'impiego di animali giovani negli studi non clinici. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):95.

Brambilla G, Patrizii M, De Filippis B, Bonazzi G, Mantovi P, Barchi D, Migliore L. Oxytetracycline as environmental contaminant in arable lands. In: *5. International symposium on Hormone and veterinary drugs residue analysis. Abstract book*; 16-19 maggio 2006; Anversa. 2006. p. 59.

Brambilla G, Testa C, De Filippis B, Neri B. Determination of neurosteroids as sulphate forms in bovine colostrum. In: *5. International symposium on Hormone and veterinary drugs residue analysis. Abstract book*; 16-19 maggio 2006; Anversa. 2006. p. 60.

Bruni R, Conti I, Villano U, Giuseppetti R, Palmieri G, Rapicetta M. Different mechanisms are involved in N-Myc2 activation in WHV hepatocarcinogenesis. In: *8. ICVC-ECEAR 2006 Conference. Abstracts*; May 26-28 2006; Napoli. Napoli; 2006. p. 21/43.

Bruni R, Paganelli A, Conti I, Villano U, Giuseppetti R, Rapicetta M. Different frequency of N-myc2 activation in liver tumors from male and female woodchucks chronically infected by WHV. In: *6. National congress of the Italian Society of Virology (SIV). Abstracts*; September 18-20, 2006; Orvieto. Orvieto; 2006. p. 53.

Bruno C, Belli S, Cernigliaro A, Cossari P, Pennisi P, Scondotto S, Tumino R, Nicita C, Zona A, Comba P. Stima dell'incidenza del mesotelioma pleurico a Biancavilla 1998-2004. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C2):31.

Buratti FM, Meneguz A, Testai E. Autoattivazione del CYP3A4 e 2B6 epatici umani nel metabolismo del pesticida dimetoato. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):222.

Calamandrei G. Rischio multifattoriale di disordini neurocomportamentali in età evolutiva. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):31.

Calcabrini A, Garcia-Martinez JM, Agullo Ortuno MT, Crateri P, Gonzales-Porque P, Arancia G, Martin-Pérez J. In vitro study on the mechanism of action of lauryl gallate in human breast cancer cells. In: *46. ETCS International meeting and 3. International joint meeting AICC-CELLTOX "In vitro cytotoxicity mechanisms"*. Abstract book; March 26-29, 2006; Verona. 2006. p. 41.

Calicchia MC, Mantovani A, Parodi P, Venturi L. Considerations on epidemiology and control strategies for some zoonoses in south west Angola. In: *2. Annual general meeting Med-Vet-Net. Abstract book*; May 3-6, 2006; Malta. Malta; 2006. p. 39-40.

Calicchia MC, Parodi P, Della Seta M. Avian influenza: evaluation of European national surveillance institutes information on the web. In: *MEDNET 2006. Full papers*; October 14-20, 2006; Toronto. 2006.

Camilli R, Del Grosso M, Iannelli F, Monaco M, Pantosti A. Characterisation of a *Streptococcus pneumoniae* strain carrying erm(A) isolated in Italy. In: *16. European congress of clinical microbiology and infectious diseases (ECCMID). Abstracts*; April 1-4, 2006; Nice. 2006.

Camoni L, Salfa MC, Regine V, Pasqualini C, Ferro A, Icardi G, Curtale F, Borghi V, Suligo B. HIV incidence estimate among non-nationals in Italy. In: *5. Annual International Conference on Urban Health (ICUH). Abstracts*; October 25-28, 2006; Amsterdam. 2006. p. 138-139.

Canese R, Adriani W, Podo F, Laviola G. Methylphenidate administration during adolescence produces long-term effects in adult rat brain: a 1H MRS in vivo study. In: *14. Scientific meeting and exhibition of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM). Proceedings*; May 6-12, 2006; Seattle. 2006. p. 1482.

Canese R, D'Avenio G, Podo F, Grigioni M. A novel quantitative method for measuring the torque acting on cardiovascular implantable devices in NMR scanners. In: *14. Scientific meeting and exhibition of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM). Proceedings*; May 6-12, 2006; Seattle. 2006. p. 3553.

Caputo A, Castaldello A, Voltan R, Brocca Cofano E, Laus M, Sparnacci K, Tondelli L, Cafaro A, Gavioli R, Ensoli B. Novel polymeric anionic core-shell nanoparticles for the delivery of the HIV-1 Tat protein vaccine. In: *Keystone symposia on molecular and cellular biology. Connecting the scientific community. Abstract book*; March 26-April 2, 2006; Keystone. 2006. p. 88.

Carcea M, Cubadda F. Selenium and other minerals of nutritional importance in the Italian durum wheat and products. In: *World grains summit: food and beverages. Program book*; September 17-20, 2006; San Francisco. 2006. p. 73-74.

Carere A, Minardi V, di Domenico A, ed. SCOPE Open 52. Executive committee meeting scientific symposium Air pollution and human exposure complexity. Istituto Superiore di Sanità. Rome, 2-3 October 2006. Abstract book. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C7).

Carere M, Funari E, Musmeci L, Ausili A, Gabellini M, Depropriis L, Onorati F. An approach for the sediment quality assessment in Italian contaminated sites. In: *16. Annual meeting of the Society of Environmental Toxicology and Chemistry (SETAC). Abstract book*; May 7-11, 2006; The Hague. 2006. p. 61.

Carratù B, Boniglia C, Listo P, Sanzini E. Caratterizzazione botanica di piante ed estratti presenti negli integratori alimentari attraverso l'analisi degli aminoacidi liberi. In: *2. Congresso intersocietà sulle piante medicinali (FITOMED 2006). Abstracts*; 6-8 luglio 2006; Taormina. Messina; 2006. p. 54.

Carta C, Pantaleoni F, Neri C, Bocchinfuso G, Stella L, Vasta I, Sarkozy A, Digilio C, Palleschi A, Pizzuti A, Grammatico P, Zampino G, Dallapiccola B, Gelb BD, Tartaglia M. Germline missense KRAS mutations cause Noonan syndrome. In: *9. Congresso nazionale della Società italiana di genetica umana (SIGU). Abstracts*; 8-10 novembre 2006; Venezia. Venezia; 2006.

Castelluccio D, Chiavarini S, Cisbani E, Delprato U, Fragasso G, Fratoni R, Frullani S, Gaddini M, Giuliani F, Marchiori C, Mostarda A, Paoloni G, Pianese E, Pierangeli L, Sbuclz A, Siciliano G, Veneroni P. A Chernobyl lesson for aerial monitoring: integration of passive measurements with active sampling in the emergency early phase. In: *2. European IRPA congress on radiation protection. Radiation protection: from knowledge to action. Proceedings*; 15-19 May, 2006; Paris. 2006.

Castelluccio D, Chiavarini S, Cisbani E, Delprato U, Fratoni R, Frullani S, Gaddini M, Giuliani F, Marchiori C, Mostarda A, Paoloni G, Pianese E, Pierangeli L, Veneroni P. Piattaforma aerea strumentata per campionamento e misure di radioattività per monitoraggio ed interventi in diverse situazioni incidentali. In: *33. Congresso nazionale di radioprotezione. Atti*; 20-23 settembre 2006; Torino. 2006.

Cataldo G, Longhi C, Conte MP, Chiarini F, Ammendolia MG, Superti F, Seganti L. Survival of *Listeria monocytogenes* in Italian-style soft cheeses. In: *2. FEMS Congress of European microbiologists. Abstracts book*; July 4-8, 2006; Madrid. 2006.

Catone T, Tirelli V, Di Consiglio E, De Angelis I, Turco L, Testai E. Sviluppo di un approccio sperimentale per lo studio di assorbimento in vitro e biodisponibilità del chlorpyrifos. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):183.

Cecchi G, Munafò M, Baiocco F, Andreani P, Mancini L. Assessment of potential river pollution from non-point sources in the Viterbo province. In: *16. Congresso nazionale della Società italiana di ecologia. Abstracts*; 19-22 settembre 2006; Viterbo, Civitavecchia. 2006. p. 39.

Censi F, Calcagnini G, Mattei E, Ricci RP, Ricci C, Grammatico A, Santini M, Bartolini P. Morphological analysis of P-wave in patients prone to atrial fibrillation. In: *28. Annual international conference of the IEEE-EMBS. Proceedings*; August 30 - September 3, 2006; New York City. 2006. p. 4020-4023.

Cerquetti M, Giufrè M, Muscillo M, Cardines R, Mastrantonio P. Conservation and diversity of HMW1 and HMW2 adhesin binding domains among invasive *Haemophilus influenzae* isolates. In: *105. General meeting of the American Society for Microbiology (ASM). Abstracts*; June 5-9, 2005; Atlanta. 2006.

Chimenti F, Bolasco A, Secci D, Chimenti P, Granese A, Alcaro S, Cirilli R, La Torre F, Turini P, Maccioni E. Synthesis, molecular modeling studies and selective inhibitory activity against MAO of benzylidene-hydrazino-1,3-thiazole derivatives. In: *22. Congresso nazionale della Società chimica italiana (SCI 2006). Atti*; 10-15 settembre 2006; Firenze. 2006.

Chimenti F, Carradori S, Bolasco A, Secci D, Chimenti P, Alcaro S, Cirilli R, La Torre F, Turini P, Maccioni E. Sintesi, molecular modeling e inibizione selettiva sulle MAO di 1-tiocarbamoil-3,5-diaril-

4,5-diidro-(1H) pirazoli. In: 22. *Congresso nazionale della Società chimica italiana (SCI 2006). Atti*; 10-15 settembre 2006; Firenze. 2006. p. 176.

Ciadamidaro S, Argano R, Macchi S, Scardi M, Marcheggiani S, Rossi A, Pace G, Mancini L. Studio dell'ecologia del reticolo idrografico minore: il caso delle acque di Roma. In: 16. *Congresso nazionale della Società italiana di ecologia. Abstracts*; 19-22 settembre 2006; Viterbo, Civitavecchia. 2006. p. 68.

Cianfriglia M, Flego M, Ascione A. Biotecnologie immunologiche e loro applicazioni. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):96.

Ciofi Degli Atti ML, Demicheli V, Raso R, Tiberi D, Barale A, Ferrara L, Lombardi D, Malaspina S, di Pietrantonj C, Macchi L, Fanuzzi A, Rosa A, Davanzo F, Farina ML, Locatelli C, Sodano L, Salamina G, D'Ancona F, Bella A, Settimi L. La sorveglianza durante le olimpiadi invernali di Torino 2006. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C2):12-13.

Ciraci E, Formisano G, Barisani D, Parafioriti A, Bottazzo G, Arancia G, Berardi AC. Mutz-3 a human cell line model for osteoclast differentiation. In: 46. *ETCS International meeting and 3. International joint meeting AICC-CELLTOX "In vitro cytotoxicity mechanisms". Abstract book*; March 26-29, 2006; Verona. 2006. p. 76.

Cirilli R, Ferretti R, La Torre F, Bolasco A, Secci D, Pierini M. 2-methylcyclohexanone thiosemicarbazone: enantio- and diastereoseparation, and isomerization study by dynamic HPLC. In: 22. *Congresso nazionale della Società chimica italiana (SCI 2006). Atti*; 10-15 settembre 2006; Firenze. 2006. p. 385.

Cirilli R, Ferretti R, La Torre F, Gallinella B, Fares V, Rotili D, Mai A, Sbardella G. Absolute configuration assignment of 2-(sec-butylthio)-6-[1-(2,6-dichlorophenyl)propyl]-3,4-dihydro-5-methylpyrimidin-4(3H)-one stereoisomers. In: 22. *Congresso nazionale della Società chimica italiana (SCI 2006). Atti*; 10-15 settembre 2006; Firenze. 2006. p. 385.

Cirilli R, Ferretti R, La Torre F, Simonelli A, Gallinella B, Mosca A, Bolasco A, Secci D, Carradori S. Enantioseparation and determination of absolute configuration of novel chiral 1,3-thiazoles. In: 22. *Congresso nazionale della Società chimica italiana (SCI 2006). Atti*; 10-15 settembre 2006; Firenze. 2006. p. 177.

Cisbani E, Colilli S, Cusanno F, Frullani S, Fratoni R, Garibaldi F, Giuliani F, Gricia M, Lucentini M, Magliozzi ML, Pierangeli L, Santavenere F, Veneroni P, Urciuoli GM, Iodice M, et al. Rich detector at Jefferson lab, design, performance and physics results. In: Barone M, Borch E, Gaddi A, Leroy C, Price L, Rancoita PG, Ruchti R, ed. 9. *Conference Astroparticle, particle and space physics, detectors and medical physics applications. Proceedings*; October 17-21, 2005; Como. Singapore: World Scientific Publishing; 2006. p. 36-41.

Ciutti F, Beltrami ME, Della Bella V, Mancini L. Use of diatoms to evaluate water quality in Italy: towards implementation of the European Water Framework Directive. In: Acs E, Kiss KT, Padisak J, Szabo KE, ed. 6. *International Symposium on use of algae for monitoring rivers. Extended Abstracts*; September 12-16 2006; Balantofured. Balatonfured; 2006. p. 37.

Colucci A, Gallo P, Carosi G, El Hamad I, Vullo V, Prestileo T, Petrosillo N, Luzi AM. Risposte fornite dalle strutture pubbliche ai bisogni di salute delle persone straniere nell'ambito dell'infezione da HIV e dell'AIDS. In: 9. *Consensus conference sulla immigrazione e 7. Congresso nazionale SIMM. Atti*; 27-30 aprile 2006; Palermo. 2006. p. 329-332.

Colucci A, Gallo P, El Hamad I, Carosi G, Prestileo T, Vullo V, Petrosillo N, Affronti M, Luzi AM. Caratteristiche socio-demografiche e comportamentali di un campione di persone straniere con infezione

da HIV. In: *20. Congresso nazionale AIDS e sindromi correlate. Riassunti*; 28-30 novembre 2006; Roma. 2006.

Colucci A, Gallo P, Frati A, Luzi AM. Un intervento integrato di prevenzione in ambito transculturale. In: *20. Congresso nazionale AIDS e sindromi correlate. Riassunti*; 28-30 novembre 2006; Roma. 2006.

Comba P, Botti C, De Mei B, Fazzo L, Pasetto R. Lo studio epidemiologico delle esposizioni "rare": metodologia, aspetti etici, comunicazione del rischio. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C2):32.

Comba P, De Mei B, De Nardo P, Fazzo L, Pasetto R, Polichetti AV, Vanacore N, Gruppo di studio Longarina. Studio di una popolazione esposta ad elevati livelli di campi magnetici a 50 Hz: finalità, procedure, risultati preliminari. In: *3. Convegno nazionale Controllo ambientale degli agenti fisici: dal monitoraggio alle azioni di risanamento e bonifica. Atti, v. 2*; 7-9 giugno 2006; Biella. 2006. p. 662-666.

Cometa MF, Campolongo P, Trezza V, Palmery M. Sviluppo e validazione di un nuovo modello sperimentale di aritmia indotta da ouabaina nel ratto anestetizzato. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):13.

Cometa MF, Di Consiglio E, Gemma S, Parisi L, Volpe MT, ed. 14. Congresso nazionale della Società italiana di tossicologia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 6-9 febbraio 2006. Riassunti. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1).

Cometa MF, Lorenzini P, Volpe MT, Fortuna S, Parisi L, Palmery M, Meneguž A. L'effetto dell'aflatossina B1 (AFB1) sull'attività dell'acetilcolinesterasi (ACHE) e sulle sue isoforme enzimatiche rappresenta un nuovo approccio allo studio delle aflatossicosi in vitro e in vivo nel topo. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):62.

Coni E, De Sanctis P, Di Pasquale M, Iosi F, Guandalini E, Raggi A, Ciardullo S, Cubadda F. Will eating fish caught from the Tiber river in Rome cause adverse health effects? In: *International workshop on "Foods to Dye-for Contaminants, sampling, analysis, legal limits" (AOAC Europe). Abstracts*; November 6-7, 2006; Limassol. 2006.

Conti S, Masocco M, Meli M, Vichi M, Comba P, Ascoli V, Bruzzone S, Crialesi R. Il mesotelioma in Italia: una stima integrata da fonti diverse di mortalità. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C2):37.

Conti S, Masocco M, Meli P, Vichi M, Comba P, Ascoli V, Bruzzone S, Crialesi R. Il mesotelioma in Italia: una stima integrata da fonti diverse di mortalità. In: *10. Riunione scientifica annuale dell'Associazione italiana registri tumori. Abstracts*; 5-7 aprile 2006; Reggio Emilia. 2006. p. 41.

Conti S, Meli P, Minelli G, Toccaceli V, Ascoli V, Bruzzone S, Crialesi R. Il sarcoma di Kaposi "classico" in Italia (SKC): un'analisi dei dati di mortalità. In: *30. Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 4-6 ottobre 2006; Palermo. 2006. p. 21.

Conti S, Meli P, Minelli G, Toccaceli V, Ascoli V, Bruzzone S, Crialesi R. Il sarcoma di Kaposi "classico" in Italia: un'analisi dei dati di mortalità. In: *10. Riunione scientifica annuale dell'Associazione italiana registri tumori. Abstracts*; 5-7 aprile 2006; Reggio Emilia. 2006. p. 40.

Conti S. La cultura della prevenzione. In: *Convegno CNEL Commissione VI "Politiche sociali ed ambientali". Atti*; 11 ottobre 2006; Roma. 2006. p. 16-18.

Corbo M, Savelli D, De Mei B, Comba P. Approccio multimediale alla comunicazione del rischio: lo studio di Longarina. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C2):72.

Costantini D, Martinez-López E, Wright J, Dell'Omo G, Shore RF. Organoclorurati e PCB nelle uova non schiuse di gheppio. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):185.

Cozzi L, Croci L, Suffredini E, Ciccaglioni G, Colombo MM. Molecular identification of *Vibrio parahaemolyticus* strains isolated from seafood. In: *FoodMicro 2006. Food safety and food biotechnology: diversity and global impact. Abstracts*; August 29 - September 2, 2006; Bologna. 2006. p. 414.

Cozzi L, Ferrini AM, Mannoni V, Suffredini E, Croci L. Antibiotic resistance in *Vibrio* strains isolated from seafood. In: *FoodMicro 2006. Food safety and food biotechnology: diversity and global impact. Abstracts*; August 29 - September 2, 2006; Bologna. 2006. p. 166.

Crebelli R. Contribution of lifestyle to personal exposure to air pollutants: clues from the Rome study. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C7):9-10.

Crebelli R. L'approccio dell'agenzia europea per la sicurezza alimentare (EFSA) per la valutazione dei cancerogeni genotossici. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):6.

Creti R, Imperi M, Baldassarri L, Pataracchia M, Alfarone G, Orefici G. Lateral transfer of alpha-like protein gene cassettes among streptococci: identification of a new family member in *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *Equisimilis*. In: *ASM conference on streptococcal genetics. Abstracts*; June 18-21, 2006; Saint-Malo. 2006. p. 57-58.

Creti R. Emm-types, virulence traits and antibiotic resistance genes of *S. pyogenes* strains isolated from carriers and infections. In: *Global burden of streptococcal disease and European battle against it - conclusion of Strep-EURO project. Abstract book*; May 22-23, 2006; Lund. Lund; 2006.

Cristofori M, Casaccia V, Frazzoli C, Lasagna E, Mantovani A, Moresca C, Pasquali P. Attività del centro per la ricerca biostatistica ed epidemiologica in sicurezza alimentare (CERSAL). *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C4):42.

Cubadda F, Aureli F, Ciardullo S, Raggi A, Rufo G, Coni E. Arsenic speciation in predatory fishes by HPLC-ICP-DRS-MS. In: *6. International symposium on Speciation of elements in biological, environmental and toxicological sciences (ISSEBETS 2006). Book of abstracts*; June 21-25, 2006; Bialowieza. Warsaw: BEL Studio; 2006. p. 105.

Cubadda F. Elementi inorganici come indicatori di qualità del miele. In: Caboni MF, Marconi E, ed. *2. Convegno Strategie per la valorizzazione dei prodotti dell'alveare. Bagno di Romagna, 5-6 novembre 2004. Atti*; 5-6 novembre 2004; Bagno di Romagna. Bologna: Editore Dipartimento di scienze degli alimenti; 2006. p. 66-77.

Dalla Vedova L, Tempera G, Tandurella E, Condello M, Molinari A, Arancia G, Seiler N, Agostinelli E. Chloroquine potentiates cytotoxicity of spermine oxidation products on human cancer cells. In: *International conference on the role of polyamines and their analogs in cancer and other diseases. Abstracts*; September 10-14, 2006; Tivoli. 2006. p. 213-214.

Davanzo F, Settimi L, Manfrè S, Bissoli M, Ferruzzi M, Sesana F, Borghini R, Travaglia A, Dimasi V, Giarratana T, Vighi G. Intossicazioni da farmaci in età pediatrica: la casistica rilevata dal centro antiveleni di Milano nel 2004. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):262.

De Angelis C, Onori S. Interconfronto nazionale IORT. In: *2. Forum mediterraneo di fisica medica. Lo stato dell'arte della fisica applicata alla radioterapia. Atti*; 18-22 settembre 2006; Pantelleria. 2006. p. 107-109.

De Berardis B, Incocciati E, Massera S, Gargaro G, Paoletti L. Caratterizzazione chimico-fisica e livelli di silice aerodispersa nel PM10 di un ambiente urbano. In: *22. Congresso nazionale della Società chimica italiana (SCI 2006). Atti*; 10-15 settembre 2006; Firenze. 2006.

De Castro P, Di Benedetto M, Modigliani S, Napolitani F, Rossi AM, Salinetti S, Spurio A, Bedetti C. Preserving historical memories in scientific institutions: the experience of the National Institute of Health in Italy. In: *10. Conference of the European Association for Health Information and Libraries. Proceedings*; September 11-16, 2006; Cluj-Napoca. 2006.

De Castro P, Poltronieri E. Defining a policy for the ISS institutional repository. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C9):19.

De Castro P, Salinetti S. Uniform requirements for grey literature? Proposal for the adoption of a “Nancy style”. In: Farace DJ, Frantzen J, ed. *7. International conference on grey literature: Open access to grey resources (GL7). Proceedings*; December 5-6, 2005; Nancy. 2006. p. 166-169.

De Felip E. Contaminanti organici eristenti e salute umana: problematiche emergenti. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):7.

De Felip E. President organic pollutants: an example of complex human exposure assessment using body burden. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C7):24.

De Mei B, Benedetti M, Comba P, Fazzo L, Vanacore N. La comunicazione del rischio in una popolazione esposta a campo magnetico a 50 HZ. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C2):73.

De Santis M. La gestione e il trattamento dei dati nella sorveglianza epidemiologica in campo ambientale. Riflessioni ed esempi di progettazione di database e di sviluppo applicazioni. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C2):74.

Del Chierico F, Cipriani P, Petrucca A, Cannavacciuolo S, Casalino M, Colonna B, Calconi A, Superti F, Ammendolia MG, Bertuccini L, Ianieri A, Paludi D, Fiscarelli E, Nicoletti M. Caratterizzazione genetica e molecolare dei geni codificanti il flagello in ceppi di *Stenotrophomonas maltophilia* isolati da pazienti con fibrosi cistica (FC). In: *34. Congresso nazionale della Società italiana di microbiologia. Abstracts*; 15-18 ottobre 2006; Genova. 2006. p. 86.

Delibato E, Volpe G, Auricchio B, Moscone D, Palleschi G, Toti L, De Medici D. SYBR green real time PCR ed un sistema multicanale elettrochimico per la determinazione di *Salmonella* SPP. In: *Conferenza nazionale La sicurezza microbiologica nella produzione di alimenti per il 21° secolo. Alimenti tradizionali a produzione limitata. Atti*; 11 maggio 2006; Bologna. Bologna; 2006. p. 108-110.

Della Bella V, Marcheggiani S, Puccinelli C, Battisti C, Mancini L. Contributo metodologico allo studio delle zone umide nell’ambito della Direttiva quadro sulle acque 2000/60/CEE: la componente diatomica. In: *16. Congresso nazionale della Società italiana di ecologia. Abstracts*; 19-22 settembre 2006; Viterbo, Civitavecchia. 2006. p. 57.

Della Seta M, Cammarano RR. Google Scholar and Web of Science: similarities and differences in citation analysis of scientific publications. In: *10. Conference of the European Association for Health Information and Libraries. Proceedings*; September 11-16, 2006; Cluj-Napoca. 2006.

Della Seta M, Cammarano RR. Citation tracking of scientific publications through two different searching tools: Google scholar and Web of science. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C9):9.

Della Seta M, Napolitani F, Pizzarelli S, Poltronieri E. Thesaurus Italiano di Bioetica: un esempio di lessico specializzato nel settore biomedico. In: Corino E, Marellò C, Onesti C, ed. *12. Congresso*

*internazionale di lessicografia (EURALEX). Atti*; 6-9 settembre 2006; Torino. Alessandria: Edizioni dell'Orso; 2006. p. 825-830.

Della Seta M, Sellitri C. Access to quality information on bioethics in Italy: an analysis of available Internet resources. In: *MEDNET 2006. Full papers*; October 14-20, 2006; Toronto. 2006.

Demberg T, Heath MJ, Florese RH, Koriath-Schmitz B, Buzby A, Dombagoda D, Larsen K, Grant R, Pal R, Patterson LJ, Letvin NL, Cafaro A, Ensoli B, Robert-Guroff M. Immunogenicity and protective efficacy of prime/boost vaccine regimen based on replication-competent Ad recombinants encoding HIVtat, HIVenv, SIVgag, and SIVnef in a rhesus macaques SHIV89.6P challenge model. In: *Keystone symposia on molecular and cellular biology. Connecting the scientific community. Abstract book*; March 26-April 2, 2006; Keystone. 2006. p. 201.

D'Errico MR, Palli D, Calcagnile AS, Ottini L, Blasi MF, Giuliani A, Viti V, De Rinaldis E, Palombo F, Dogliotti E. L'interazione tra fattori genetici e ambientali nel rischio di insorgenza del cancro gastrico. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):186.

Dettori S, Argentini C, Marcucci F, Spada E, Chionne P, Candido A, Madonna E, Ciccaglione AR, Bianco E, Iannitto E, Musto P, Liso V, De Renzo A, Pagano L, Longinotti M, Pulsoni A, Mele A, Rapicetta M. Molecular characterization on HCV genotype 1b HVR1 region in B-NHL patients: possible association with lymphotropic variants. In: *6. National congress of the Italian Society of Virology (SIV). Abstracts*; September 18-20, 2006; Orvieto. Orvieto; 2006. p. 24.

Di Bartolo I, Giugliano S, Crudeli S, Monini M, Ammendolia MG, Ruggeri FM. Monoclonal based ELISA test for detection of Norovirus. In: *6. National congress of the Italian Society of Virology (SIV). Abstracts*; September 18-20, 2006; Orvieto. Orvieto; 2006. p. 47.

Di Bartolo I, Giuliano S, Grigis A, Lorenzi N, Ruggeri FM, Goglio A. Report of norovirus gastroenteritis outbreaks in the area of Bergamo, Northern Italy. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C4):52.

Di Benedetto R, Filesi C, Scazzocchio B, Vari R, Masella R, Giovannini C. Protective effects, absorption and bioavailability of extra virgin olive oil polyphenols. In: *Cost 926/927 Conference. Molecular and physiological effects of bioactive food compounds. Abstracts*; October 11-14, 2006; Vienna. 2006. p. 108.

Di Carlo B, Cesetti A, Maggi A, Saporita O. HL60 promielociti umani come sistema modello per tutte le stagioni. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):187.

Di Consiglio E, De Angelis G, Adriani W, Laviola G, Traina ME, Guarino M, Natoli A, Testai E. Alterazione degli enzimi del metabolismo degli xenobiotici ed effetti su parametri sessuali in ratti maschi esposti in età adolescenziale a metilfenidato. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):188-189.

di Domenico A. Examples of intakes of complex chemical mixtures. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C7):23.

Di Guardo G, De Grossi L, Malatesta D, Petrucci L, Costerbosa Lalatta G, Chiocchetti R, Clavenzani P, Mazzoni M, Albanese V, Agrimi U, D'Agostino C, Vaccari G, Nonno R, Ligios C, Rosone F, Pifferi A, Marruchella G. Pathological findings in ileal enteric nervous system plexuses of sarda breed sheep with different PrP genotypes following oral experimental scrapie infection. In: *21. International winter meeting of the Swiss Society of Neuropathology. Growth and death in the nervous system. Abstract booklet*; March 22-26, 2006; St. Moritz. 2006.

Di Prospero Fanghella P. La politica delle sostanze chimiche: passato presente e futuro. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):5.



Di Stasi AMM, Metere A, Mallozzi C, Minetti M, Domenici MR, Pezzola A, Popoli P. Quinolinic acid modulates the activity of src family kinases in rat striatum: in vivo and in vitro studies. In: *5. Forum of European neuroscience (FENS Forum 2006). Abstracts*; July 8-12, 2006; Vienna. 2006. p. 74.

Donelli G. Biofilm microbici nei circuiti idrici dei dispositivi medici. In: *Convegno acque e salute. Abstracts*; 17 novembre 2006; Urbino. 2006.

D'Ugo E, Orobello S, Canitano A, Giuseppetti R, Argentini C, Rapicetta M. HDV-WHV genotypes and outcome of superinfection in woodchuck model. In: *6. National congress of the Italian Society of Virology (SIV). Abstracts*; September 18-20, 2006; Orvieto. Orvieto; 2006. p. 19.

D'Ugo E, Orobello S, Canitano A, Giuseppetti R, Catone S, Kondili L, Argentini C, Rapicetta M. High regimen of lamivudine administration induces high rate of viral resistant mutants: a combined vaccine. Therapy study in woodchuck hepatitis B model. In: *6. National congress of the Italian Society of Virology (SIV). Abstracts*; September 18-20, 2006; Orvieto. Orvieto; 2006. p. 82.

Ensoli B. HIV-1 Tat protein targets and enters dendritic cells inducing a Th-1 polarizing maturation and immune responses: a new tool for vaccine development. In: *EMBO Workshop. Proceedings*; February 8-11, 2006; Milano. 2006. p. 61-62.

Ensoli B. Prophylactic and therapeutic phase I trials with the active Tat protein vaccine: results of the interim analysis. In: *Keystone symposia on molecular and cellular biology. Connecting the scientific community. Abstract book*; March 26-April 2, 2006; Keystone. 2006. p. 190.

Ensoli F, Fiorelli V, Tripiciano A, Scoglio A, Collacchi B, Ruiz Alvarez MJ, Fazio AL, Paniccia G, Arancio A, Stivali F, Francavilla V, Longo O, Bellino S, Buttò S, Ghezzi S, Poli G, Ensoli B. Analysis of anti-Tat humoral immunity in HIV-1 infected patients, including LTNP individuals, aimed at identifying immune correlates of protection which are key to vaccine development. In: *Keystone symposia on molecular and cellular biology. Connecting the scientific community. Abstract book*; March 26-April 2, 2006; Keystone. 2006. p. 202.

Esposito A, Fabrizi L, Lucchetti D, Guandalini E, Marvasi L, Coni E. Residui di eritromicina nella trota iridea dell'acquacoltura. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):61.

Fabbi A, Giamboi Miraglia A, Travaglione S, Falzano L, Fiorentini C. CNF1 from escherichia coli favour epithelial cells survival via the P13k/AKT/NF-kB pathway. In: *Toxines et Cancer, 14 Rencontres en toxicologie, SFET meeting*; November 30-December 1, 2006; Parigi. Lavoisier; 2006. p. 31.

Fagnani C, Patriarca V, D'Ippolito C, Dukic T, Giannantonio L, Stazi MA, Rusconi F. Ereditabilità e comorbidità di asma e rinite allergica primaverile in un campione di giovani gemelli. In: *30. Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 4-6 ottobre 2006; Terrasini. 2006. p. 97.

Fais S. Terapie innovative: esistono nuovi modelli sperimentali adeguati? *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):93.

Falzano L, Filippini P, Travaglione S, Giamboi Miraglia A, Fabbi A, Fiorentini C. Tossine batteriche e ciclo cellulare: ruolo del fattore citotossico necronizzante 1 di Escherichia coli. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):190.

Fanales BE, Moretti S, Fiorelli V, Pavone Cossut MR, Tripiciano A, Ferrantelli F, Olivieri E, Nappi F, Macchia I, Caputo A, Magnani M, Laguardia E, Cafaro A, Monini P, Ensoli B. Native Tat enters preferentially dendritic cells inducing tumor necrosis factor- $\alpha$ -mediated Th1-polarized maturation and immune responses in monkeys. In: *Keystone symposia on molecular and cellular biology. Connecting the scientific community. Abstract book*; March 26-April 2, 2006; Keystone. 2006. p. 218.

Fattore E, Fanelli R, Turrini A, di Domenico A. Esposizione alimentare a policlorodibenzo-P-diossine, policlorodibenzofurani e policlorobifenili in Italia. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):60.

Fava L, Alonzo E, Finocchiaro S, Strumia C, Rossino V, Martinelli A, Bartoli D, Ferronato A, Sartori G, Broglia L, Calà PG, Franchi A, Fardella M, Scardala S, Orrù MA, Funari E. La valutazione dell'esposizione della popolazione italiana ai fitofarmaci attraverso il consumo di acqua destinata al consumo umano. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):104.

Fazzo L, Tancioni V, Vanacore N, Papini P, Iavarone I, Farchi S, Bruno C, Polichetti AV, Borgia P, Comba P. Cause specific morbidity study of a population exposed to 50 Hz magnetic fields. In: *International conference on Environmental epidemiology & exposure (ISEE/ISEA)*. Abstract book; September 2-6, 2006; Paris. 2006. p. 115.

Fazzo L, Tancioni V, Vanacore N, Papini P, Iavarone I, Farchi S, Bruno C, Polichetti AV, Borgia P, Comba P. L'utilizzo delle schede di dimissione ospedaliera negli studi su coorti residenziali in epidemiologia ambientale. La metodologia utilizzata in un caso studio. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C2):75.

Felli N, Fontana L, Pelosi E, Botta R, Bonci D, Facchiano F, Liuzzi F, Lulli V, Morsilli O, Santoro S, Valtieri M, Calin GA, Liu C, Sorrentino A, Croce CM, Peschle C. MicroRNAs 221 and 222 inhibit normal erythropoiesis and erythroleukemic cell growth via kit receptor down-modulation. In: Vogt PK, ed. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*; January 21-26, 2006; Vancouver. National Academy of Sciences of the USA; 2006. p. 19081-18086.

Fenicia L, De Medici D, Anniballi F, Delibato E, Aureli P. Multiplex PCR method to detect botulinum neurotoxin producing clostridia in food and clinical samples. In: *2. Annual general meeting Med-Vet-Net*. Abstract book; May 3-6, 2006; Malta. Malta; 2006. p. 3.

Ferrantelli F, Olivieri E, Farcomeni S, Michelini Z, Leone P, Macchia I, Maggiorella MT, Borsetti A, Cafaro A, Titti F, Caputo A, Gavioli R, Srivastava I, Barnett SW, Monini P, Ensoli B. A novel HIV/AIDS vaccine based on the combination of HIV Tat and ?V2-Env proteins. In: *Keystone symposia on molecular and cellular biology. Connecting the scientific community*. Abstract book; March 26-April 2, 2006; Keystone. 2006. p. 203.

Ferrantini M, Santodonato L, D'Agostino G, Aricò E, Di Pucchio T, Capone I, Marincola FM, Pilla L, Rivoltini L, Parmiani G, Belardelli F. IFN-Alpha as an adjuvant in cancer immunotherapy. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C3):21.

Ferrara F, Ademollo N, Delise M, Fabietti F, Funari E. Octifenolo e nonilfenolo in prodotti ittici del mar Tirreno: valutazione dell'esposizione e del rischio per la popolazione italiana. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):65.

Ferrara F, Ademollo N, Fava L, Funari E, Orrù MA, Scardala S. Alkylphenols and their ethoxylates in human adipose tissues. In: *16. Annual meeting of the Society of Environmental Toxicology and Chemistry (SETAC)*. Abstract book; May 7-11, 2006; The Hague. 2006. p. 196.

Ferrara F, Fava L, Ademollo N, Funari E, Orrù MA, Scardala S. Preliminary results on the occurrence of alkylphenols and alkylphenols ethoxylates in pesticides contaminated groundwater samples. In: *16. Annual meeting of the Society of Environmental Toxicology and Chemistry (SETAC)*. Abstract book; May 7-11, 2006; The Hague. 2006. p. 198.

Ferrara R, Fattapposta MP, Lami D, Moghelli P. Non solo NILDE: esperienze di cooperazione nella gestione del servizio di DD presso l'ISS. In: *4. Convegno NILDE. Document delivery via Internet e*

cooperazione bibliotecaria. *Servizi DD e risorse elettroniche: le esigenze degli utenti, le risposte delle biblioteche. Proceedings*; 18-19 maggio 2006; Napoli. 2006.

Ferrara R, Gentili D, Ponzani V. How “free” we are: survey of the Italian policy in the document supply service. In: *10. Conference of the European Association for Health Information and Libraries. Proceedings*; September 11-16, 2006; Cluj-Napoca. 2006.

Ferrini AM, Mannoni V, Suffredini E, Cozzi L, Croci L. Antibiotic resistance in 106 strains of vibrios isolated from seafood and environment. In: *2. Annual general meeting Med-Vet-Net. Abstract book*; May 3-6, 2006; Malta. Malta; 2006. p. 45.

Florida G, Falbo V, Censi F, Tosto F, Salvatore M, Taruscio D. The Italian external quality assessment in classical cytogenetics coordinated by the Istituto Superiore di Sanità: state of the art and prospects. In: *9. Congresso nazionale della Società italiana di genetica umana (SIGU). Abstracts*; 8-10 novembre 2006; Venezia. Venezia; 2006.

Forcella E, Spinelli A, Di Rollo S, Baglio G, Picconi O, Grandolfo M, Colombo C, Manghi M, Serafini P, Sacchetti G, Santini F, Madoni P, Scassellati G. L'indagine sull'interruzione volontaria di gravidanza tra le donne straniere. In: *Interruzione volontaria della gravidanza: quali strategie per la prevenzione? Atti*; 6 maggio 2006; Verona. 2006. p. 22-26.

Formichetti P, Beltrami ME, Pace G, Marcheggiani S, Della Bella V, Ciadamidaro S, Puccinelli C, D'Angelo AM, Pierdominici E, Tancioni L, Andreani P, Mancini L. Studio delle comunità del basso corso del fiume Tevere e dei suoi principali affluenti sulla base delle indicazioni della WFD 2000/60/CE. In: *16. Congresso nazionale della Società italiana di ecologia. Abstracts*; 19-22 settembre 2006; Viterbo, Civitavecchia. 2006. p. 92.

Fragale A, Gabriele L, Borghi P, Sestili P, Stellacci E, Lanciotti A, Venditti M, Schiavoni G, Belardelli F, Battistini A. Interferon regulatory factor-1 is required for full activation and function of dendritic cells. In: *6. International cytokine conference. Abstracts book*; August 27-31, 2006; Vienna. 2006. p. 100.

Franciosa G, Scalfaro C, Maugliani A, Floridi F, Gattuso A, Aureli P. Distribution of epidemic clonal genetic markers among *Listeria monocytogenes* 4b strains and correlation with molecular subtypes. In: *93. Annual meeting of the International Association for Food Protection (IAFP 2006). Program and Abstract Book*; August 13-16, 2006; Calgary. Calgary; 2006. p. 171.

Francolini I, Piozzi A, Ruggeri V, Guaglianone E, Donelli G. Poliuretani funzionalizzati a rilascio combinato di rifampicina/cefamandolo e polietilenglicole sono in grado di prevenire la colonizzazione batterica e l'insorgenza di antibiotico-resistenza. In: *34. Congresso nazionale della Società italiana di microbiologia. Abstracts*; 15-18 ottobre 2006; Genova. 2006. p. 37.

Frazzoli C, Dragone R, Mantovani A, Campanella L, Macrì A. Modelli di analisi del rischio chimico alimentare trasferibili ai paesi in via di sviluppo. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C4):65.

Funari E. La sorveglianza durante le olimpiadi invernali di Torino 2006. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C2):12-13.

Gabriele L, Loukinov D, Romagnoli G, Borghi P, Lobanenkov V, Agadjanyan M, Belardelli F, Morse HC. BORIS - A target antigen for cancer treatment: in vitro and in vivo studies. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C3):11.

Gallo FR, Multari G, Giambenedetti M, Federici E. “Fingerprint” della *Lawsonia inermis* ottenuto con HPLC, HPTLC e densitometria. In: *12. Congresso nazionale di fitoterapia. Abstracts*; 2-4 giugno 2006; Gabicce Mare. 2006. p. 57.

Gallo P, Colucci A, Camoni L, Luzi AM, Suligoi B. Determinanti motivazionali e percezione del rischio in un campione di persone non testate per HIV. In: *20. Congresso nazionale AIDS e sindromi correlate. Riassunti*; 28-30 novembre 2006; Roma. 2006.

Gariboldi MB, Meschini S, Ravizza R, Caruso E, Banfi S, Monti E. Photodynamic effects of novel meso di- and tetra-aryl porphyrin derivatives in human adenocarcinoma cells. In: *46. ETCS International meeting and 3. International joint meeting AICC-CELLTOX "In vitro cytotoxicity mechanisms". Abstract book*; March 26-29, 2006; Verona. 2006. p. 48.

Gavioli R, Cellini S, Gallerani E, Fortini C, Gagliardoni F, Brocca Cofano E, Cafaro A, Caputo A, Ensoli B. HIV-1 Tat protein modulates the generation of cytotoxic T cell epitopes by modifying proteasome composition and enzymatic activity, and broadens T cell responses against heterologous antigens. In: *Keystone symposia on molecular and cellular biology. Connecting the scientific community. Abstract book*; March 26-April 2, 2006; Keystone. 2006. p. 103.

Generali T, Attard Barbini D, Pelosi P, De Merulis G, Dommarco R. Single-step method for organophosphate pesticide residues determination in virgin olive oil at level of 0.01 ppm. In: *6. European pesticide residue workshop (EPRW). Book of abstracts*; May 21-25, 2006; Corfù. Corfù; 2006. p. 143.

Genovese D, Argentini C, Ferraro D, Giordano V, Giglio M, Taffon S, Craxi A, Stroffolini T, Di Stefano R, Rapicetta M. Introduction and transmission of HCV in a limited geographical area: a Bayesian coalescent approach. In: *6. National congress of the Italian Society of Virology (SIV). Abstracts*; September 18-20, 2006; Orvieto. Orvieto; 2006. p. 23.

Genovese D, Taffon S, Argentini C, Amoroso P, Faella FS, Coppola N, Sagnelli E, Salmaso S, Rapicetta M. HAV nelle province di Napoli e Caserta nel quinquennio 2000-2004: circolazione o reintroduzione? In: *4. Congresso nazionale della Società italiana di malattie infettive e tropicali (SIMIT). Abstracts*; 12-15 dicembre 2005; Fiuggi. 2006.

Gherardi G, Imperi M, Pataracchia M, Recchia S, Alfarone G, Baldassarri L, Orefici G, Dicuonzo G, Creti R. Distribution of PFGE profiles, serotypes, protein markers and antibiotic resistance among group B streptococci. In: *ASM conference on streptococcal genetics. Abstracts*; June 18-21, 2006; Saint-Malo. 2006.

Giammarioli AM, Gambardella L, De Felice M, Giovannetti A, Malorni W, Pierdominici M. Meccanismi molecolari dell'apoptosi indotta da pirimetamina in linfociti T umani. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):149.

Giampaoli S. I fattori di rischio cardiovascolare: risultati del progetto cuore. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C2):17.

Gianfranceschi MV, D'Ottavio MC, Gattuso A, Aureli P. Relatedness of *Listeria monocytogenes* from foods and humans in Italy. In: *International conference Priority setting of foodborne and zoonotic pathogens. Abstract book*; July 19-21, 2006; Berlin. 2006. p. 44.

Giuliani A. Open Access as an antidote for the self-referential character of science. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C9):12.

Grande S, Giovannini C, Guidoni L, Luciani AM, Palma A, Rosi A, Sapora O, Viti V. 1H MRS study of ionizing radiation effects on tumor cells. In: *Acta biophysica romana 2006. Atti*; 22-24 febbraio 2006; Roma. 2006. p. 41-42.

Grandolfo M, Iavarone I, Lagorio S, Nuccetelli C, Risica S, Verdecchia A. Accordi di collaborazione tra Istituto Superiore di Sanità e Ministero della Salute sui possibili effetti sanitari di potenziali esposizioni a uranio impoverito in militari e civili italiani impiegati nei Balcani. In: *33. Congresso nazionale di radioprotezione. Atti*; 20-23 settembre 2006; Torino. 2006.

Grandolfo M, Piffer S. L'accesso ai corsi di preparazione alla nascita in provincia di Trento ed i fattori associati alla sua frequenza nelle primipare. In: *30. Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 4-6 ottobre 2006; Palermo. 2006. p. 55.

Graziani C, Busani L, Dionisi AM, Lucarelli C, Owczarek S, Arena S, Mancin M, Ricci A, Caprioli A, Luzzi I. Caratteristiche dei ceppi di salmonella enterica sierotipo typhimurium isolati in Italia dall'uomo, dagli animali e dagli alimenti di origine animale. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C4):67.

Guarino M, Natoli A, Romeo A, Urbani E, Traina ME. Effetti della lonidamina sugli ormoni steroidei nel testicolo di topo durante lo sviluppo puberale. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):231.

Guidoni L. Vaccinazioni. In: *Convegno di studio Il comitato nazionale per la bioetica: 1990-2005 quindici anni di impegno. Atti*; 30 novembre- 3 dicembre 2005; Roma. 2006. p. 363-372.

Iacovacci P, Brunetto B, Barletta B, Masciulli R, Rotondi D, Brescianini S. Esposizione agli allergeni indoor e rischio di allergie respiratorie in ambienti di lavoro. In: *30. Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 4-6 ottobre 2006; Terrasini. 2006. p. 30.

Iorio E, Ricci A, Mezzanzanica D, Spadaro F, Ramoni C, Canese R, Rozera C, Spada M, Belardelli F, D'Ascenzo S, Dolo V, Canevari S, Podo F. Choline phospholipid metabolism in human ovarian tumor progression: a MRS study. In: *14. Scientific meeting and exhibition of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM). Proceedings*; May 6-12, 2006; Seattle. 2006. p. 3181.

Knellwolk AL, Panei P, Arcieri R, Addis A, Vella S. Pharmacoepidemiology of attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD) in school aged-children: the Italian national register. In: *10. Congress of the European Society for Developmental Perinatal & Paediatric Pharmacology (ESDP). Abstracts*; 14-17 giugno 2006; Stockholm. 2006. p. 43.

Kuiper HA, Miraglia M, De Santis B, Brera C. Principi innovativi per l'analisi del rischio negli alimenti: il caso delle micotossine. In: *I Georgofili - Quaderni*; 9 novembre 2005; Firenze. Firenze; 2006. p. 141-160.

La Rocca C, Abate V, Alivernini S, Battistelli CL, Casella M, Turrio Baldassarri L. Bioindicatori di esposizione: livelli di PCB e PCDD/F nella popolazione italiana. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):194.

La Sala G, Maggi A, Di Carlo B, Proietti Pannunzi C, Sapore O. Meccanismi di fototossicità dei fluoro-chinoloni: III- danno sul DNA cellulare e sua riparazione. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):264.

Lauria L, Settini L, Spinelli A, Osborn J, Figà Talamanca I. The risk of reduced fertility and foetal death among female greenhouse workers. In: *28. International congress on occupational health (ICOH). Book of abstracts*; June 11-16, 2006; Milan. 2006. p. 78.

Laviola G, Adriani W, Leo D, Greco D, di Porzio U, Perrone-Capano C. La somministrazione di metilfenidato in ratti adolescenti determina modifiche a breve e a lungo termine su processi cerebrali del rinforzo e l'espressione genica nella regione dello striato. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):54-55.

Leoni C, Buratti FM, Testai E. La bioattivazione del flenthion catalizzata da CYP e FMO umani ricombinati. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):103.

Leopardi P, Marcon F, Caiola S, Zijno A, Crebelli R. Nei linfociti umani gli effetti della carenza di acido folico in coltura sono modulati dal genotipo per la MTHFR. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):196.

Longhi C, Conte MP, Cipriani D, Schippa S, Chiarini F, Ammendolia MG, Seganti L, Superti F. *Listeria monocytogenes* and *Listeria ivanovii* invasion in the amniotic cell line WISH. In: 2. *FEMS Congress of European microbiologists. Abstracts book*; July 4-8, 2006; Madrid. 2006.

Losio MN, Suffredini E, Pavoni E, Fallacara F, Arcangeli G, Croci L. Monitoring for the presence of norovirus in Italian shellfish. In: 2. *Annual general meeting Med-Vet-Net. Abstract book*; May 3-6, 2006; Malta. Malta; 2006. p. 28.

Lu M, Sbriccoli M, Poleggi A, Cardone F, Pocchiari M. Studio della heat shock protein 70 nella patogenesi delle encefalopatie spongiformi trasmissibili. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):196.

Lu M, Valanzano A, Liu Q, Di Gamberardino L, Cardone F, Pocchiari M. Trasporto veloce retrogrado dello scrapie nel nervo sciatico. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):197.

Macioce P, Grasso M, Veroni C, Gambarà G, Torreri P, Ramoni C, Ceccarini M, Petrucci TC. Association of dystrobrevin and regulatory subunit of protein kinase A: a new role for dystrobrevin as a scaffold for signaling proteins. In: 15. *Protein kinase meeting Spatial and temporal regulation of signalling (FEBS/EMBO Workshop). Abstracts*; September 21-24, 2006; Oslo. 2006. p. 41.

Maggiorella MT, Sernicola L, Crostarosa F, Belli R, Pavone Cossut MR, Macchia I, Farcomeni S, Tenner-Racz K, Racz P, Ensoli B, Titti F. Protective efficacy by multiprotein genetic vaccine in the SIV-macaca animal model. In: 24. *Annual symposium on Non human primate models for AIDS*; October 4-7, 2006; Atlanta. 2006. p. 36.

Magliozzi ML, Cisbani E, Colilli S, Cusanno F, Fratoni R, Garibaldi F, Giuliani F, Gricia M, Santavenere F, Veneroni P, Schillaci O, Simonetti G, Majewski S, Cinti MN, De Vincentis G, Pani R, Pellegrini R, Scopinaro F. High resolution, high sensitivity detectors for molecular imaging of small, animals and tumor detection. In: Barone M, Borch E, Gaddi A, Leroy C, Price L, Rancoita PG, Ruchti R, ed. 9. *Conference Astroparticle, particle and space physics, detectors and medical physics applications. Proceedings*; October 17-21, 2005; Como. Singapore: World Scientific Publishing; 2006. p. 720-724.

Malandrucco L, Longo L, Perra A, Santolini P, Spaziani A, Valentini A, Fantini C. Priorità sanitarie nel pubblico canile di Roma, 2004. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C4):72.

Malandrucco L, Perra A, Busani L, Saporito G, Valentini A, Fantini C. Sorveglianza della rabbia: valutazione di un sistema nella città di Roma. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C4):73.

Malandrucco L, Pontecorvo F, Perra A, Lattanti A, Maragliano L, Cariola G, Valentini A, Fantini C. Animali randagi feriti e traumatizzati: un'indagine trasversale nel pubblico ospedale veterinario di Roma, 2005. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C4):74.

Malchiodi Albedi F, Matteucci A, Formisano G, Paradisi S, Carnovale Scalzo C, Scordia G, Caiazza S, Hoerauf H. Apoptosis from semifluorinated fluorocarbons. An in vitro study. In: 2. *Meeting on heavy tamponades in vitreo-retinal surgery (HEA-TAM2). Abstracts*; June 23-24, 2006; Viareggio. 2006.

Malorni W. Modificazioni mitocondriali precoci nell'apoptosi di linfociti T. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):146.

Mancinelli R, Binetti R, Attilia ML, Spagnolo PA, Romeo M, Rotondo C, Ceccanti M. Fattori nutrizionali, abuso alcolico e differenze: la vitamina B1 e suoi esteri. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):120.

Mancinelli R, Riganò R, Buttari B, Margutti P, Ortona E, Profumo E, Colasanti T, Delunardo F, Mazzoli C, Ceccanti M. Abuso alcolico e sistema immunitario. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):121.

Mancini L. Organizzazione a scala Europea del monitoraggio biologico delle acque interne e normativa di settore. In: *19. Congresso internazionale. Ambiente, biotecnologie, biologia clinica. Realtà di una professione*; 6-8 luglio 2006; Portorose. Portorose; 2006. p. 51-52.

Manfrè S, Bissoli M, Ferruzzi M, Sesana F, Borghini R, Travaglia A, Dimasi V, Giarratana T, Vighi G, Settimi L, Davanzo F. Rilevazione degli errori terapeutici in età pediatrica: esperienza del centro antiveleni di Milano. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):269.

Mangiacotti M, Bortolin E, Onori S, Chiaravalle A. Uso della spettroscopia ESR per la valutazione della dose nel manzo irradiato. In: *8. Congresso nazionale della Società italiana di diagnostica di laboratorio veterinaria (SIDiLV). Abstracts*; 9-10 novembre 2006; Perugia. 2006.

Mantovani A, Maranghi F, Lorenzetti S, Evandri MG, Bolle P. Approcci integrati in vitro/in vivo per lo studio dei meccanismi di azione di interferenti endocrini. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):136.

Mantovani A. Analisi del rischio come e quando: l'esempio degli additivi e contaminanti nei mangimi. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C4):15.

Marchei E, Pichini S, Palmi I, Pacifici R, Pujadas M, de La Torre R, Zuccaro P. Determination of ephedrine, MDMA and "smart amphetamines" in urine from volunteers by liquid chromatography-mass spectrometry. In: *38. Congresso nazionale della Società italiana di biochimica clinica e biologia molecolare clinica (SIBioC 2006). Abstracts*; 19-22 settembre 2006; Torino. 2006.

Marco EM, Viveros MP, Canese R, Podo F, Adriani W, Laviola G. Adolescent treatment with URB597 in early maternally deprived rats: positive modulation of impulsivity and 1H MRS metabolic brain changes. In: *5. Forum of European neuroscience (FENS Forum 2006). Abstracts*; July 8-12, 2006; Vienna. 2006.

Marcon F, Siniscalchi E, Silvestrini F, Giuliani A, Palli D, Crebelli R. Variazioni individuali dell'espressione genica e delle capacità di riparo del DNA valutate dopo trattamento con le radiazioni ionizzanti. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):201.

Marianelli C, Graziani C, Santangelo C, Xibilia M T, Imbriani A, Amato R, Neri D, Cuccia M, Rinnone S, Di Marco V, Ciuchini F. Characterization of Brucella strains isolated from human cases occurred in Sicily, Italy. In: *1. International meeting on the Treatment of human brucellosis. Abstracts*; November 7-10, 2006; Ioannina. 2006.

Marianelli C, Tarantino M, Francia M, Astarita S, Martucciello S, Capuano F, Galiero G. Studio molecolare di DNA di Leptospira in feti abortiti di bufala mediterranea. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C4):78.

Mariani A, Ferrantini M, Belardelli F, ed. International meeting Immunotherapy of cancer: challenges and needs. Abstract book. Istituto Superiore di Sanità, Rome 24-25 May 2006. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C3).

Mariano A. Nosocomial transmission of HBV and HCV. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C6):3.

Marinovich M, Della Seta M, Calicchia MC. Portale Tox. The world library of toxicology. Il portale mondiale di tossicologia. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):10.

Marra M, Arancia G, Condello M, Crateri P, Belli F, Tempera G, Dalla Vedova L, Agostinelli E. Hyperthermia enhances the cytotoxic effect of amine oxidase human colon adenocarcinoma cells. In: 46. *ETCS International meeting and 3. International joint meeting AICC-CELLTOX "In vitro cytotoxicity mechanisms"*. Abstract book; March 26-29, 2006; Verona. 2006. p. 42.

Marra M, Dalla Vedova L, Tempera G, Palmigiani P, Crateri P, Molinari A, Agostinelli E, Arancia G. Hyperthermia and spermine enzymatic oxidation products induce cytotoxicity on human cancer cells. In: *International conference on the role of polyamines and their analogs in cancer and other diseases. Abstracts*; September 10-14, 2006; Tivoli. 2006. p. 211-212.

Marruchella G, Malatesta D, Petrucci L, Costerbosa Lalatta G, Clavenzani P, Chiocchetti R, Mazzoni M, Albanese V, Agrimi U, D'Agostino C, Vaccari G, Nonno R, De Grossi L, Giordani F, Ligios C, Di Guardo G. Indagini patogenetiche sui plessi del sistema nervoso enterico di ovini di razza sarda infettati per os con l'agente della scrapie e con diversa suscettibilità genetica nei confronti della malattia. In: 3. *Congresso nazionale della Associazione italiana di patologia veterinaria (AIPVet). Atti*; 11-13 maggio 2006; Pisa. 2006. p. 26.

Martire A, Domenici MR, Potenza RL, Pepponi R, Felici F, Tebano MT, Popoli P. BDNF-induced modulation of synaptic transmission requires functional adenosine A2A receptors in the mouse hippocampus. In: 5. *Forum of European neuroscience (FENS Forum 2006). Abstracts*; July 8-12, 2006; Vienna. 2006. p. 458.

Martorana MC, Tarzia A, Mojoli G, Grigioni M, Caprari P. Stress meccanico da protesi valvolare ed emolisi: studio delle modificazioni strutturali e reologiche di globuli rossi. In: de Cindio B, Gabriele D, Curcio S, Migliori M, ed. 9. *Convegno nazionale della Società italiana di reologia. Atti*; 20-23 settembre 2006; Zambrone. 2006. p. 305-311.

Martucciello A, Marianelli C, Capuano M, Astarita S, Alfano D, Galiero G. Febbre catarrale maligna: indagine su un focolaio nella bufala mediterranea (*Bubalus bubalis*). In: 8. *Congresso nazionale della Società italiana di diagnostica di laboratorio veterinaria (SIDiLV). Abstracts*; 9-10 novembre 2006; Perugia. 2006. p. 345-346.

Masella R. Effetti biologici in vitro dell'olio di oliva. In: 1. *Congresso nazionale dell'Associazione ricercatori nutrizione alimenti (ARNA). Atti*; 23-25 marzo 2006; Bologna. 2006. p. 16-17.

Masocco M, Vanacore N, Pompili M, Conti S, Vichi M. Mortalità differenziale per stato civile: il suicidio in Italia. In: 30. *Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 4-6 ottobre 2006; Palermo. 2006. p. 23.

Mastrantonio M, Altavista P, Binazzi A, Belli S, Uccelli R, Comba P. La sorveglianza della mortalità per tumore maligno della pleura in Italia. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C2):77.

Mattei E, Calcagnini G, Triventi M, Censi F, Bartolini P, Kainz W, Bassen HI. MRI induced heating of pacemaker leads: effect of temperature probe positioning and pacemaker placement on lead tip heating and local SAR. In: 28. *Annual international conference of the IEEE-EMBS. Proceedings*; August 30 - September 3, 2006; New York City. 2006. p. 1889-1892.

Mazza SJ, Congia S, Costa P, Cafaro A, Ensoli B, Mingari MC, Moretta L, De Maria A. Analysis of NK receptor molecule expression in *Macaca fascicularis* after sequential infection with SHIV: relevance in PBMC and NK cell clones. In: *International Cancer Vaccine Conference (ICVC 06) in association with 8. ECEAR 2006 Conference. Abstracts*; May 26-28, 2006; Napoli. 2006. p. 12.

Mazzoni M, Pistolozzi V, Fabiani C, dal Miglio A, Intravaia F, Pollero T, Gatti M, Rispi D, Cavalieri S, Valarie I, Lenoir P, Gonzalvo I, Lopez Geta A, de Dios Gomez Gomez J, Manchuca MM, Martinez



Navarrete C, Estaun Clariso I, Allès M, Grifoni R, Mancini L. Les eaux de la Méditerranée (AQUAMED): implementazione della Direttiva Quadro 2000/60/CE negli stati della zona mediterranea. In: 16. *Congresso nazionale della Società italiana di ecologia. Abstracts*; 19-22 settembre 2006; Viterbo, Civitavecchia. 2006. p. 85.

Medda E, Olivieri A, Stazi MA, Grandolfo M, Rotondi D, Fazzini C, De Angelis S, Sorcini M, Gruppo di studio per l'ipotiroidismo congenito. L'ipotiroidismo congenito: dalla sorveglianza alla prevenzione. In: 30. *Convegno dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Epidemiologia: una disciplina, tante applicazioni. Abstracts*; 4-6 ottobre 2006; Terrasini. 2006. p. 80.

Meio M, Ascierio P, Belardelli F, Queirolo P, Russo V, Testori A, Parmiani G, Italian Network for Cancer Bioimmunotherapy. The Italian network for cancer bioimmunotherapy (NIBIT): a model to be exported at European level? *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C3):48.

Mele A, Crateri S, Iantosca G, Sampaolo L, Spada E, Mariano A, ed. Hot topics on acute viral hepatitis. Istituto Superiore di Sanità. Rome, 22-23 June 2006. Abstract book. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C6).

Meneguz A. Epatotossicità: nuovi approcci per una valutazione precoce del danno. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):94.

Meoli I, Figliomeni M, Itrò I, Schinaia N, Rezza G. Tubercolosi e HIV nella popolazione immigrata in Italia. In: 9. *Consensus conference sulla immigrazione e 7. Congresso nazionale SIMM. Atti*; 27-30 aprile 2006; Palermo. 2006. p. 429-430.

Meschini S, Condello M, Marra M, Formisano G, Federici E, Arancia G. Autophagy-mediated chemosensitizing effect of the plant alkaloid voacamine on multidrug resistant cells. In: 46. *ETCS International meeting and 3. International joint meeting AICC-CELLTOX "In vitro cytotoxicity mechanisms"*. Abstract book; March 26-29, 2006; Verona. 2006. p. 20.

Meschini S, Marra M, De Berardis B, Barco G, Arancia G, Causà M. Role of the radical species on the surface of carbonaceous particles of the airborne particulate matter (PM 2.5) on proliferation of A549 cells. In: 22. *Congresso nazionale della Società chimica italiana (SCI 2006). Atti*; 10-15 settembre 2006; Firenze. 2006. p. 170.

Milana MR, Feliciani R, Maggio A, Denaro M. Esposizione a esteri ftalici da materiali in contatto con alimenti. Nuove valutazioni tossicologiche internazionali vs nuovi scenari di esposizione. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):271.

Milana MR, Giamberardini S, Gesumundo C, Padula G, Iori D, Panico O. Esposizione orale a contaminanti chimici da giocattoli: sistemi di caratterizzazione, prevenzione e riduzione del rischio tossicologico. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):270.

Milana MR. Safety assessment di materiali e oggetti in contatto con gli alimenti: sistema italiano e europeo, stato dell'arte e nuove tendenze. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):164.

Molinari A, Colone M, Calcabrini A, Stringaro A, Toccaceli L, Arancia G, Mannino S, Mangiola N, Maira G, Bombelli C, Mancini G. Cationic liposomes, loaded with m-THPC, in photodynamic therapy for glioma: an in vitro study. In: 46. *ETCS International meeting and 3. International joint meeting AICC-CELLTOX "In vitro cytotoxicity mechanisms"*. Abstract book; March 26-29, 2006; Verona. 2006. p. 44.

Monini P, Sgadari C, Grosso MG, Bellino S, Di Biagio A, Toschi E, Bacigalupo I, Sabbatucci M, Cencioni G, Salvi E, Leone P, Barillari G, Gatti G, Carratelli L, Ensoli B, Concerted Action on Kaposi's Sarcoma. Regression of early-stage HIV-negative KS in patients treated with HIV protease inhibitor

Indinavir. In: *International Cancer Vaccine Conference (ICVC 06) in association with 8. ECEAR 2006 Conference. Abstracts*; May 26-28, 2006; Napoli. 2006. p. 13.

Mormone E, Matarrese P, Farrace MG, Malorni W, Piacentini M, Rodolfo C. Caratterizzazione funzionale del domino BH3 della transglutaminasi tissutale (TG2). *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):272.

Moro PA, Assisi F, Davanzo F, Menniti Ippolito F, Chiesara E. Aspetti tossicologici dei prodotti a base di piante medicinali: l'esperienza del centro antiveleni di Milano. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):273.

Morosetti G, Kreidl P, Trevisiol K, Larcher C, Aschbacher R, Carattoli A, Unterhuber H, Barone S, Zambotto P, Stifter E. La collaborazione interprofessionale per il caso umano di carbonchio ematico a Parcines (Alto Adige). *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C4):81-82.

Mosca M. Trattamenti delle acque minerali naturali: aspetti tecnico-normativi. In: *Convegno L'acqua minerale naturale: normativa ed utilizzo. Riassunti*; 31 maggio 2006; Sondrio. 2006.

Muscillo M, Iaconelli M, Fontana S, Di Grazia A, Moretti C, Midulla F, Battaglia M, La Rosa G. Norovirus detection in bathing waters, sewages and clinical samples by broad range RT-PCR, sequencing and TaqMan real-time reverse transcription-PCR. In: *6. National congress of the Italian Society of Virology (SIV). Abstracts*; September 18-20, 2006; Orvieto. Orvieto; 2006. p. 23.

Muscillo M, Iaconelli M, La Rosa G, Di Grazia A, Fontana S, Bedini B, Vignolo E, Di Trani L, Falcone E. Recupero da acque dolci e salate di adenovirus 2 umano e virus dell'influenza aviaria a bassa patogenicità A/H5N9. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C4):84.

Nisticò P, Natali PG, Palermo B, Del Bello D, Ranieri A, Ferraresi V, Ciccarese M, Felici A, Cognetti F, Vercillo G, Manni G, Fossile E, Roselli M, Valentini M, Bracci L, Moschella F, Belardelli F, Capone I, Proietti E. Dacarbazine to enhance vaccine-mediated antitumor immunity in melanoma patients. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C3):34.

Novais C, Coque TM, Sousa J, Del Grosso M, Peixe L. European intercountry dissemination of a glycopeptide resistant *E. faecalis* clone. In: *16. European congress of clinical microbiology and infectious diseases (ECCMID). Abstracts*; April 1-4, 2006; Nice. 2006.

Nucetelli C, Menghi E, Bochicchio F, the SETIL working group. A computational study to evaluate indoor gamma dose-rate on the basis of outdoor measurements. In: *2. European IRPA congress on radiation protection. Radiation protection: from knowledge to action. Proceedings*; 15-19 May, 2006; Paris. 2006.

Nucetelli C, Risica S. Radionuclides in drinking water: the approach of the European Union, the World Health Organization and the US Environmental Protection Agency. In: *2. European IRPA congress on radiation protection. Radiation protection: from knowledge to action. Proceedings*; 15-19 May, 2006; Paris. 2006.

Olivieri A, Medda E, Fazzini C, De Angelis S, Stazi MA, Rotondi D, Sorcini M, Gruppo di studio per l'ipotiroidismo congenito. Il registro nazionale degli ipotiroidici congeniti: hot spot ad alta incidenza sul territorio. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C5):10-11.

Olivieri A, Medda E, Fazzini C, Stazi MA, De Angelis S, Franzellin F, Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Pinchera A, Sorcini M. High incidence of congenital hypothyroidism and iodine deficiency in Italy: data from the Italian National Registry of Infants with Congenital Hypothyroidism (INRICH). In: *31. Annual*

*meeting of the European Thyroid Association (ETA 2006). Abstract book*; September 2-6, 2006; Naples. 2006. p. 111.

Olivieri A, Sorcini M, ed. Workshop Ipotiroidismo congenito in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16 giugno 2006. Riassunti. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1).

Onori S, De Angelis C. Intra operative electron radiation therapy (IOERT) dosimetry intercomparison in Italy. In: *International conference on Quality assurance and new techniques in radiation medicine (QANTRM). Book of extended synopses*; November, 13-15 2006; Vienna. 2006. p. 406-407.

Palmi I, Di Giovannandrea R, Marchei E, Pellegrini M, Pichini S, Zuccaro P, Pacifici R. Determination of synephrine in dietary supplements by gas chromatography-mass spectrometry. In: *38. Congresso nazionale della Società italiana di biochimica clinica e biologia molecolare clinica (SIBioC 2006). Abstracts*; 19-22 settembre 2006; Torino. 2006. p. 335.

Palmigiani P, Dalla Vedova L, Marra M, Condello M, Arancia G, Agostinelli E. Reactive oxygen species formed by amine oxidase and spermine induce cytotoxicity on multidrug resistant human adenocarcinoma cells. In: *International conference on the role of polyamines and their analogs in cancer and other diseases. Abstracts*; September 10-14, 2006; Tivoli. 2006. p. 129-130.

Pantaleoni F, Zampino G, Carta C, Neri C, Cobellis G, Vasta I, Pogna EA, De Feo E, Delogu A, Sarkozy A, Atzeri F, Selicorni A, Rauén KA, Cytrynbaum CS, Weksberg R, Dallapiccola B, Ballabio A, Gelb BD, Neri G, Tartaglia M. Diversity, parental germline origin and phenotypic spectrum of de novo HRAS missense changes in Costello syndrome. In: *9. Congresso nazionale della Società italiana di genetica umana (SIGU). Abstracts*; 8-10 novembre 2006; Venezia. Venezia; 2006.

Paoletti L, De Berardis B, Arrizza L. Effetto del fumo di tabacco sulle caratteristiche fisico-chimiche del PM10 indoor. In: *22. Congresso nazionale della Società chimica italiana (SCI 2006). Atti*; 10-15 settembre 2006; Firenze. 2006.

Parodi P, Della Seta M, Calicchia MC. A model of public health information in Europe: the avian influenza. In: *10. Conference of the European Association for Health Information and Libraries. Proceedings*; September 11-16, 2006; Cluj-Napoca. 2006.

Pasetto R, Pirastu R, Comba P. Lo studio di coorte nei siti inquinati: i casi studio di Portoscuso e Gela. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C2):82.

Patriarca M, Chiodo F, Castelli M, Altieri I, Semeraro A, Menditto A. Programmi dell'Istituto Superiore di Sanità per la valutazione esterna di qualità in medicina di laboratorio in ambito preventivo; ambientale ed occupazionale e nella sicurezza alimentare: attività e prospettive. In: *Seminario di aggiornamento Elementi in traccia e salute: ruolo dei fattori ambientali e alimentari. Abstract*; 23-24 febbraio 2006; Modena. 2006. p. 43.

Pellegrini M, Marchei E, Pichini S, Pacifici R, Garcia-Algar O, Vagnarelli F, Zuccaro P. Determination of caffeine, nicotine, cotinine and arecoline in human breast milk. In: *38. Congresso nazionale della Società italiana di biochimica clinica e biologia molecolare clinica (SIBioC 2006). Abstracts*; 19-22 settembre 2006; Torino. 2006. p. 336.

Pelosi P, Girolimetti S, Santilio A, Sorbo A, Dommarco R. Study of the extraction and cleanup steps during the development of a method for the analysis of residues of N-methyl carbamate pesticides in beef meat. In: *6. European pesticide residue workshop (EPRW). Book of abstracts*; May 21-25, 2006; Corfù. Corfù; 2006. p. 181.

Piccinini V, Mancinelli R, Attilia ML, Rotondo C, Viscogliosi G, Ceccanti M. Personality dimensions in alcohol dependent subjects. In: *European Association of Addiction Therapy (EAAT 2006). Abstract book*; 6-8 July 2006; London. 2006. p. 38-39.

Pieretti S, Di Giannuario A, Colucci M, Meneguz A. Effetto del dimetilsulfossido sulla nocicezione in vivo e sull'acetilcolinesterasi cerebrale in vitro nel topo. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):205.

Piffer S, Grandolfo M. L'allattamento materno alla nascita: trend temporale e fattori associati alla sua frequenza in provincia di Trento. In: *30. Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 4-6 ottobre 2006; Palermo. 2006. p. 148.

Pizzarelli S, Napolitani F. Google Book Search: an in-depth, innovative discovery tool for printed books. In: *10. Conference of the European Association for Health Information and Libraries. Proceedings*; September 11-16, 2006; Cluj-Napoca. 2006.

Pizzuti R, Bianchi F, Comba P, Martina L, Martuzzi M, Santoro M. Sorveglianza ambiente-salute nel campo dei rifiuti. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C2):24-25.

Podo F, Iorio E. Alterations of choline phospholipid metabolism in a model of epithelial ovarian tumor progression. In: *ISMIRM Workshop on MR of cancer: frontiers in metabolic, molecular and clinical imaging. Proceedings*; October 13-16, 2006; Pocono Manor. 2006.

Poltronieri E, Curti M, Ricci R, Roazzi P, Rumeo A, Truccolo I. Setting-up an institutional repository of biomedical literature authored by Italian researchers. In: *12. Conference on professional information resources (INFORUM 2006). Proceedings*; May 23-25, 2006; Prague. 2006.

Poltronieri E, Mochi P, ed. Institutional archives for research: experiences and projects in Open Access. Istituto Superiore di Sanità, Rome 30 November - 1 December 2006. Abstract book. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C9).

Poltronieri E, Morciano C, Niglio T, Sellitri C, Solimini R. Setting-up an institutional repository at the Italian National Institute of Health: survey results. In: *10. Conference of the European Association for Health Information and Libraries. Proceedings*; September 11-16, 2006; Cluj-Napoca. 2006.

Pozzi R, Cassee FR, Brunekreef B, Sandstrom T, Guastadisegni C. Mediatori nell'inflammatione in cellule RAW 264.7 indotti dal trattamento con particolato atmosferico (PM). *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):86.

Pozzi R, De Berardis B, Paoletti L, Guastadisegni C. Effetti del particolato urbano invernale della città di Roma sulla linea cellulare monocitica-macrofagica RAW 264.7. In: *22. Congresso nazionale della Società chimica italiana (SCI 2006). Atti*; 10-15 settembre 2006; Firenze. 2006. p. 445.

Pozzi R, De Berardis B, Sandstrom T, Guastadisegni C. Release of inflammatory mediators in macrophagic cells treated with PM from HEPMEAP study. In: *22. Congresso nazionale della Società chimica italiana (SCI 2006). Atti*; 10-15 settembre 2006; Firenze. 2006.

Quaranta MG, Porpora MG, Mattioli B, Giordani L, Libri I, Ingelido AM, Cerenzia P, Di Felice A, Abballe A, De Felip E, Viora M. Disregolazione dell'attività citotossica mediata dalle cellule natural killer e dalla produzione di citochine in pazienti con endometriosi: ruolo dei PCB e della DDE. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):246.

Rafanelli C, Di Menno I, Damiani A, Benedetti E, Ciattaglia C, Di Menno M, Mariutti GF, Polichetti AV, Pozzi R, Araujo J, Ochoa H, Rodriguez O. Measurements of solar UV at ground level total ozone column

and tropospheric carbon dioxide concentration in the Antarctic region. In: 29. *SCAR Open science conference "Antarctica in the earth system"*; July 12-14, 2006; Hobart. 2006. p. 321.

Regine V, Camoni L, Nicoletti G, Magliocchetti N, Canuzzi P, Suligoi B. Effettuazione del test HIV in tossicodipendenti, iniettivi e non, afferenti al SerT. In: 30. *Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 4-6 ottobre 2006; Terrasini. 2006. p. 77.

Ricceri L, Venerosi A, Capone F, Alleva E, Calamandrei G. L'esposizione pre- e post-natale al clorpirifos induce alterazioni a lungo termine nella reattività locomotoria e nelle risposte a stimoli sociali in topi CD1. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):102.

Risica S. Iniziative e novità emergenti a livello europeo ed internazionale sul controllo della radioattività ambientale di origine naturale. In: 3. *Convegno nazionale Controllo ambientale degli agenti fisici: dal monitoraggio alle azioni di risanamento e bonifica. Atti, v. 1*; 7-9 giugno 2006; Biella. 2006. p. 10-14.

Roazzi P, Di Benedetto C. Dspace: considerations about a possible integration with ISS proprietary software. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C9):25.

Rosi A, Tabocchini MA, Viti V. QA in conformal radiotherapy. In: *International conference on Quality assurance and new techniques in radiation medicine (QANTRM). Book of extended synopses*; November, 13-15 2006; Vienna. 2006. p. 110-111.

Rosi A, Viti V. Guidelines of the Italian National Institute of Health on QA in interoperative radiotherapy. In: *International conference on Quality assurance and new techniques in radiation medicine (QANTRM). Book of extended synopses*; November, 13-15 2006; Vienna. 2006. p. 108-109.

Rubbiani M, Fornarelli L, Bascherini S, Binetti R. Aspetti applicativi della direttiva "preparati pericolosi": le ricadute sui preparati fitosanitari seguito del processo di riclassificazione. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):105.

Ruggieri A, Franco M, Gatto I, Harada T, Miyamura T, Kumar A, Rapicetta M. HCV core protein differentially modulates RANTES expression in liver derived cell lines. In: 6. *National congress of the Italian Society of Virology (SIV). Abstracts*; September 18-20, 2006; Orvieto. Orvieto; 2006. p. 58. Ruggieri A, Franco M, Gatto I, Harada T, Miyamura T, Kumar A, Rapicetta M. Modulation of RANTES expression by HCV core protein in liver derived cell lines. In: 8. *ICVC-ECEAR 2006 Conference. Abstracts*; May 26-28 2006; Napoli. Napoli; 2006. p. 16.

Ruggieri F, Bocca B, Forte G, Pino A, Alimonti A. Livelli degli elementi chimici nel fluido cerebrospinale di pazienti affetti da morbo di Parkinson. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):277.

Sala M, Malandrucchio L, Binkin N, Battisti A. Attitudine all'uso prudente degli antibiotici e percezione del rischio antibioticoresistenza: una indagine campionaria tra i veterinari clinici dei piccoli animali. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C4):93.

Salfa MC, Camoni L, Regine V, Pasqualini C, Ferro A, Icardi G, Curtale F, Borghi V, Suligoi B. Stima dell'incidenza di infezione da HIV tra gli stranieri in Italia. In: 42. *Congresso nazionale SITI. La prevenzione per la promozione della salute e l'integrazione dei popoli. Atti*; 27-30 ottobre 2006; Catania. 2006. p. 326.

Salvatore M, Falbo V, Floridia G, Censi F, Tosto F, Taruscio D. The Italian external quality control for cystic fibrosis molecular diagnosis: four years of activity. In: 9. *Congresso nazionale della Società italiana di genetica umana (SIGU). Abstracts*; 8-10 novembre 2006; Venezia. Venezia; 2006.

Santamaria B, D'Ambrosio C, Pistarino E, Tiso M, Draisci R, Delli Quadri F, Scaloni A, Merlanti R, De Liguoro M, Montesissa C, Cosulich E. Proteomic analysis of bovine plasma for the detection of steroid misuse in cattle. In: 5. *International symposium on Hormone and veterinary drugs residue analysis. Abstract book*; May 16-19, 2006; Antwerp. 2006. p. 203.

Santilio A, Dommarco R, Amendola G, Pelosi P, Generali T. Simultaneous analysis of nitrobenzenes, chlorobenzenes, atrazine and alachlor in sediments by gas chromatography Ion Trap Mass Spectrometry. In: 29. *International symposium on capillary chromatography. Abstracts*; May 29-June 2, 2006; Riva del Garda. 2006.

Santilio A, Dommarco R, Aureli F, Cataldi L, Vanni F. Development of a method for the determination of propoxur, carbofuran and furathiocarb residues in beef meat. An approach to validation. In: 29. *International symposium on capillary chromatography. Abstracts*; May 29-June 2, 2006; Riva del Garda. 2006.

Scavia GSGM, Ferretti A, Pecoraro C, Tozzi AE, Caprioli A. Valutazione del sistema di sorveglianza della sindrome emolitico uremica (SEU). *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C4):94.

Scavia GSGM, Maresca C, Purificato I, Babsa S, Busani L, ed. Workshop nazionale di epidemiologia veterinaria Medicina umana, medicina veterinaria e tutela dell'ambiente: possibili sinergie in sanità pubblica. Perugia, 12-13 giugno 2006. Riassunti. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C4).

Scavia GSGM, Miceli M. Zoonosi in Europa: le stesse priorità anche in Italia? *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C4):95.

Scazzocchio B, Masella R, Santangelo C, D'Archivio M, Galvano F. Cyanidine-3-glucoside enhances glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes counteracting the impairment of glut4 activity induced by oxidised LDL. In: *Cost 926/927 Conference. Molecular and physiological effects of bioactive food compounds. Abstracts*; October 11-14, 2006; Vienna. 2006. p. 207.

Seccareccia F, D'Errigo P, Rosato S, Badoni G, Tosti ME, Fusco D, Peducci CA, Greco D. Valutazione degli esiti di interventi di by-pass aorto-coronarico. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C2):10.

Sera F, Cardo S, Romanini E, Torre M, Baglio G, Guasticchi G. Accuracy of administrative data for assessing outcomes after hip replacement. In: 7. *Domestic meeting of the European Hip Society (EHS). Abstracts*; June 21-24, 2006; Antalya. 2006. p. 159-160.

Settimi L, Davanzo F, Marcello I, Russo A, Locatelli C, Cilento I, Farina ML, Faraoni L, Maiozzi P, Crobe A, Carbone P. Sorveglianza delle intossicazioni acute da antiparassitari: osservazioni effettuate nel 2004. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):106-107.

Settimi L, Davanzo F, Marcello I, Russo A, Locatelli C, Cilento I, Farina ML, Faraoni L, Maiozzi P, Crobe A. Acute agricultural pesticide-related illnesses in Italy, 2004. In: 28. *International congress on occupational health (ICOH). Book of abstracts*; June 11-16, 2006; Milan. 2006. p. 96-97.

Settimi L, Davanzo F, Sesana F, Locatelli C, Farina ML, Carbone P, Macchi L, Fanuzzi A. Sorveglianza delle esposizioni ad agenti pericolosi: l'esperienza pilota dei centri antiveleni lombardi durante le Olimpiadi invernali 2006. In: 30. *Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 4-6 ottobre 2006; Palermo. 2006.

Settimi L, Davanzo F, Sodano L, Vellucci L. Verso un piano nazionale per la sorveglianza delle intossicazioni acute. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):176.

Settimi L, Lauria L, Spinelli A, Miceli G, Pupp N, Angotzi G, Fedi A, Miligi L, Osborn J, Figà Talamanca I. Rischio di infertilità ed aborto spontaneo tra le lavoratrici delle serre. In: 30. *Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 4-6 ottobre 2006; Palermo. 2006. p. 115.

Settimi L, Marcello I, Davanzo F, Appolloni P, Faraoni L, Marolla L, Travaglia A, Fabri A, Maiozzi P, Cucu MR, Barbariol P, Roazzi P. Una banca dati sugli antiparassitari. In: *Convegno nazionale RisCh 2006. Il rischio chimico nei luoghi di lavoro. Esperienze ed approfondimenti. Atti*; 13 ottobre 2006; Modena. 2006. p. 113-126.

Settimi L. Piani nazionali triennali di sorveglianza sanitaria su eventuali effetti da fitosanitari. In: 6. *Convegno nazionale fitofarmaci e ambiente. Abstracts*; 20-21 aprile 2006; Catania. 2006.

Sgadari C, Toschi E, Carlei D, Malavasi L, Bacigalupo I, Chiozzini C, Compagnoni D, Bellino S, Barillari G, Monini P, Ensoli B. HIV protease inhibitors block the growth of human tumor in nude mice by proteasome-independent inhibition of angiogenesis and tumor cell invasion. In: *International Cancer Vaccine Conference (ICVC 06) in association with 8. ECEAR 2006 Conference. Abstracts*; May 26-28, 2006; Napoli. 2006. p. 12.

Shiahkina EA, Fattibene P, Wieser A, Degteva MO, Onori S, Ivanov D, Shved VA, Bayankin S, Knyazev V, Vasilenko E, Gorelov M. EPR dosimetry of radiation background in the Urals region. In: 2. *European IRPA congress on radiation protection. Radiation protection: from knowledge to action. Proceedings*; 15-19 May, 2006; Paris. 2006.

Simonelli V, D'Errico MR, Fortini P, Sapeva C, Palli D, Dogliotti E. Caratterizzazione delle varianti di splicing del DNA polimerasi beta nel cancro gastrico. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):26.

Sirianni MC, Campagna M, Carbonari M, Monini P, Ensoli B. Natural killer cytotoxicity in Kaposi's Sarcoma patients. In: *International Cancer Vaccine Conference (ICVC 06) in association with 8. ECEAR 2006 Conference. Abstracts*; May 26-28, 2006; Napoli. 2006. p. 34.

Spada E. Role of molecular epidemiology in the investigation of nosocomial HCV outbreaks. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C6):4.

Spila Alegiani S, Maggini M, Lombardo FL, Raschetti R, Gruppo di studio DAI. Incidenza di complicanze macrovascolari in una coorte di pazienti diabetici. Lo studio DAI. In: 30. *Convegno dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Epidemiologia: una disciplina, tante applicazioni. Abstracts*; 4-6 ottobre 2006; Palermo. 2006. p. 252.

Spinelli A, Forcella E, Di Rollo S, Baglio G, Picconi O, Guasticchi G, Grandolfo M, Colombo C, Manghi M, Serafini P. Chi sono le donne straniere che ricorrono all'IVG in Italia? In: 9. *Consensus conference sulla immigrazione e 7. Congresso nazionale SIMM. Atti*; 27-30 aprile 2006; Palermo. 2006. p. 166-173.

Staffolani M, Fisichella S, Striano G, Colletta S, Ferri G, Minelli F, Scavia GSGM, Caprioli A. Episodio di tossinfezione alimentare associato ad infezione da *Escherichia coli* entero-aggregativo. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C4):98.

Staffolani M, Valli MB, Striano G, Benedetti I, Arena S, Saccardin C, Fisichella S. Applicazione di tecniche fenotipiche e genotipiche per l'analisi di focolai epidemici sostenuti da *Salmonella* Enteritidis. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C4):99.

Stefanelli P, Attard Barbini D, Pelosi P, Girolimetti S, Dommarco R. Analytical method for the determination of organochlorine pesticide residues in ground beef meat. In: 6. *European pesticide residue workshop (EPRW). Book of abstracts*; May 21-25, 2006; Corfù. Corfù; 2006. p. 199.

Tartaglia M. Una nuova stagione per una compagnia di attori poliedrici. In: *9. Congresso nazionale della Società italiana di genetica umana (SIGU). Abstracts*; 8-10 novembre 2006; Venezia. Venezia; 2006.

Taruscio D, Falbo V, Floridia G, Salvatore M, Tosto F, Censi F. Molecular genetic testing: the Italian external quality control. In: *9. Congresso nazionale della Società italiana di genetica umana (SIGU). Abstracts*; 8-10 novembre 2006; Venezia. Venezia; 2006.

Taruscio D, Marsico G, Pulciani S, Salvo F, Ceccarini A, Calicchia MC. Narrative medicine and rare diseases. In: *11. World congress on Internet in medicine (MEDNET 2006). Abstract book*; October 14-19, 2006; Toronto. Toronto: JMIR Publications; 2006. p. 114-115.

Taruscio D, Novelli G, Ronchi E. Molecular genetic tests: OECD activities. In: *9. Congresso nazionale della Società italiana di genetica umana (SIGU). Abstracts*; 8-10 novembre 2006; Venezia. Venezia; 2006.

Taruscio D. Sorveglianza delle malattie rare. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C2):3.

Tassinari R, De Angelis S, Gilardi E, Moracci G, Maranghi F, Capone F, Venerosi A, Mantovani A, Olivieri A, Calamandrei G. Studio degli effetti della funzione tiroidea del clorpirifos in topi CD1 trattati nelle fasi di sviluppo pre- e post-natale: dati preliminari. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):249.

Tassinari R, Macri C, Moracci G, Lagatta V, Eusepi A, Di Virgilio A, Ricceri L, Calamandrei G, Mantovani A, Maranghi F. Effetti del contaminante alimentare semicarbazide in ratti sprague-dawley durante lo sviluppo prepuberale: dati preliminari. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):208-209.

Testai E. Interazione tra xenobiotici e valutazione del rischio di esposizioni combinate: una sfida per il futuro. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):8.

Ticchi C, Attilia ML, Prastaro A, Toppo L, Rotondi C, Mancinelli R, Bertazzoni G, Nocente R, Ceccanti M. Consumo di alcol e malattie cardiovascolari: fattori di suscettibilità. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):282.

Tinari A, Garofalo T, Giammarioli AM, Misasi R, Manganeli V, Gambardella L, Pavan A, Sorice M, Malorni W. Microdomini lipidici contribuiscono alle modificazioni mitocondriali associate all'apoptosi in cellule T. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):250.

Tinghino R, Binetti R, Marcello I, Brunetto B, Fabri A, Costamagna FM, Trucchi D, Roazzi P, Pini C. Una banca dati sulle sostanze chimiche potenzialmente sensibilizzanti. In: Govoni C, Spagnoli G, Verdel U, ed. *RisCh' 2006. Il rischio chimico nei luoghi di lavoro. Esperienze e approfondimenti. Atti, Vol 2*; 13 ottobre 2006; Modena. Modena: Regione Emilia Romagna; 2006. p. 95-112.

Titti F, Borsetti A, Baroncelli S, Maggiorella MT, Moretti S, Sernicola L, Belli R, Ridolfi B, Catone S, Farcomeni S, Negri D, Cafaro A, Ensoli B. Viral outcome of chimeric Simian-Human Immunodeficiency Virus SHIV-89.6P adapted in cynomolgus monkeys (SHIV-89.6 Pcy243). In: *24. Annual symposium on Non human primate models for AIDS*; October 4-7, 2006; Atlanta. 2006. p. 159.

Titti F, Maggiorella MT, Sernicola L, Crostarosa F, Macchia I, Farcomeni S, Belli R, Pavone Cossut MR, Tenner-Racz K, Racz P, Ensoli B. Improved efficacy of a multicomponent vector T-cell vaccine following mucosal challenge with SIVmac251 in cynomolgus monkeys. In: *International Cancer Vaccine Conference (ICVC 06) in association with 8. ECEAR 2006 Conference. Abstracts*; May 26-28, 2006; Napoli. 2006. p. 29.

Toni F. Statistics of Open Access periodicals. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C9):13.



Torre M, Romanini E, Zanolì G, De Giuli C, Salmaso S. Hip arthroplasty in Italy: towards a national register. In: 7. *Domestic meeting of the European Hip Society (EHS). Abstracts*; June 21-24, 2006; Antalya. 2006. p. 159.

Travaglione S, Falzano L, Filippini P, Fabbri A, Bruni B, Paoletti L, Fiorentini C. Effetti citotossici dell'anfibolo fibroso fluoro-edenite su cellule epiteliali polmonari umane in vitro. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):210.

Traversa G, Spila Alegiani S, Bianchi C, Ciofi Degli Atti ML, Frova L, Raschetti R, Salmaso S, Hera Study Group. SIDS e vaccinazioni: lo studio Hera. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C2):5.

Trinca S, Altavista P, Binazzi A, Mastrantonio M, Uccelli R, Stampo M, Rocchia N, Cossa L, Vanacore N, Comba P. Sorveglianza epidemiologica nei siti inquinati: il polo industriale di Termoli e l'area di Guglionesi. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C2):83.

Trinca S, Musmeci L, Cadum E, Demarca M, Bellino M, Cossa L, Falleni F, Piccardi A, Comba P. La situazione ambientale e sanitaria della pianura vercellese: studio preliminare. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C2):84.

Turco L, Peri L, Pietraforte D, Samoggia P, Stammati AL, Minetti M. Studi in vitro sull'omeostasi dell'ossido nitrico nel lume gastro-intestinale. Ruolo degli antiossidanti polinefolicci. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):212.

Turrio Baldassarri L, Abate V, Fuselli S, Alivernini S. Contaminants in indoor environments: their influence on human health and innovative materials. In: 6. *Tessile e salute. Health and textile international meeting. Abstracts*; May 4-5, 2006; Biella. 2006.

Uccelli R, Altavista P, Binazzi A, Mastrantonio M, Belli S, Comba P, Vanacore N. Distribuzione della mortalità per sclerosi laterale amiotrofica in Italia. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C2):36.

Valente P, Marolla L, Zapponi GA, Marcello I. Una valutazione comparativa delle metodologie alla base della definizione di standard, valori limite, classificazioni di pericolo e valutazioni di cancerogenicità. In: Govoni C, Spagnoli G, Verdel U, ed. *RisCh' 2006. Il rischio chimico nei luoghi di lavoro. Esperienze e approfondimenti. Atti, Vol 2*; 13 ottobre 2006; Modena. Modena: Regione Emilia Romagna; 2006. p. 51-92.

Vanacore N, Belli S, Fazzo L, De Santis M, Benedetti M, Edito F, Locuratolo N, Giovani A, Nordio M, Napolitani I, Zuchegna P, Raucci U, Tubani L, Ferrari D, Masciulli R, Polichetti AV, Pacifici R, Meco G, Comba P, Gruppo di Studio Longarina. Studio clinico ed epidemiologico di una comunità esposta a campo magnetico a 50 HZ. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C2):85-86.

Vanacore N, Benedetti M, Edito F, Giovani A, Nordio M, Napolitani I, Raucci U, Tubani L, Pacifici R, Gobba F, Polichetti AV, Meco G, Comba P. Un sistema di osservazione dei casi di "ipersensibilità elettromagnetica": studio pilota. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C2):87-88.

Vanacore N, Masocco M, Pompili M, Conti S, Vichi M. Il fenomeno suicidario in Italia. In: 30. *Congresso dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). Abstracts*; 4-6 ottobre 2006; Palermo. 2006. p. 22.

Vari R, Meneguz A. Analisi di fattibilità di una banca dati su effetti epatotossici da farmaci. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):283.

Vecchia P. Health protection against electromagnetic fields: principles and practice. In: Antunes CL, ed. *International conference on Electromagnetic fields, health and environment (EHE '06)*; April 27-29, 2006; Madeira. 2006. p. 27-32.

Vecchia P. RC6 non ionizing radiation. Radiofrequency fields: bases for exposure limits. In: 2. *European IRPA congress on radiation protection. Radiation protection: from knowledge to action. Proceedings*; 15-19 May, 2006; Paris. 2006.

Vella S, Meneguz A. Cancer clinical trials: the European regulatory perspective. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C3):46.

Veroni C, Artegiani B, Ceccarini M, Petrucci TC, Macioce P. La distrobrevina, una proteina del complesso associato alla distrofina (DPC), è una proteina multifunzionale coinvolta nello sviluppo e nel differenziamento neuronale. In: *Meeting dell'Associazione di biologia cellulare e del differenziamento. Dalla biologia dello sviluppo alla medicina rigenerativa. Abstracts*; 5-7 maggio 2006; Genova Nervi. 2006. p. 19.

Vichi S, Gemma S, Porpora MG, Ferro A, De Felip E, Testai E. Analisi dei polimorfismi delle GST come possibili fattori di suscettibilità all'insorgenza della endometriosi. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):252.  
Viti V. Assicurazione di qualità in radioterapia. In: 33. *Congresso nazionale di radioprotezione. Atti*; 20-23 settembre 2006; Torino. 2006.

Von Hunolstein C, Bella A, Pinto ARF, Rota MC, Italian serology working group. Second survey for diphtheria antibody levels in the Italian population. In: 9. *International meeting of the European Laboratory Working Group on Diphtheria, ELGWD and Diphtheria Surveillance Network (DIPNET). Abstracts book*; November 15-17, 2006; 2006. p. 54.

Vona R, Gambardella L, Ascione B, Matarrese P, Malorni W, Straface E. Induzione di senescenza precoce in fibroblasti umani WI38 dovuta a radiazioni ultraviolette: ruolo di AKT. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):215.

Zijno A, Marcon F, Siniscalchi E, Mazzoli E, Crebelli R. Possibile modulazione della risposta individuale al danno al DNA da parte del polimorfismo di MDM2, un regolatore di P53. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C1):216.

Zona A, De Mei B, Bruno C. Contaminazione naturale da amianto: un modello di intervento. *ISTISAN Congressi*. 2006. 06(C2):90.