

- 2013 (“Il curaro degli Indios da veleno a farmaco. Il ruolo di G.B. Marini Bettòlo” e un volume sul Laboratorio di Fisica dell’ISS).
- Video storici. È stata realizzata una intervista sui primi calcolatori utilizzati in ISS.
 - Archivio fotografico. È proseguita la scansione di foto storiche, ad opera di un ospite del SAE.
 - Beni di interesse storico e artistico. È terminata la ricognizione, lo studio e la ripresa fotografica dei beni di interesse storico artistico dell’ISS nell’ambito dell’accordo di collaborazione tra l’ISS e il Ministero per i Beni e le Attività Culturali (Soprintendenza Speciale per il Patrimonio Storico Artistico e Etnoantropologico e per il Polo Museale della città di Roma). Tale accordo è finalizzato alla ricognizione del patrimonio d’interesse storico e artistico di proprietà dell’ISS e, in particolare, allo studio degli oggetti non ancora documentati dislocati all’interno delle varie strutture: dipinti, sculture e altri oggetti d’arte dei secoli XIX e XX. Ciò anche ai fini dell’adeguamento dell’ISS alla normativa sul patrimonio culturale, DL.vo 42/2004. Si è proceduto al rinnovo di un anno di questa convenzione per poter completare la catalogazione dei beni. Si prevede la pubblicazione di un catalogo dei beni di interesse artistico schedati in ISS.
 - Promozione dell’immagine istituzionale tramite partecipazione a eventi pubblici con un proprio stand espositivo (Terza Conferenza Nazionale sulla Ricerca Sanitaria a Cernobbio, 4° Conferenza Nazionale sulla Formazione Continua in Medicina a Cernobbio, e 7° Forum Risk Management in Sanità/1° Forum Internazionale Sviluppo Ambiente e Salute ad Arezzo). In occasione delle manifestazioni sono stati prodotti video promozionali delle attività ISS.
 - Attività di divulgazione scientifica rivolte alle scuole in collaborazione con docenti di istituti di istruzione secondaria e ricercatori presso i Dipartimenti di SPVSA, MIPI e EOMM. Per l’anno scolastico 2011-2012, è stata organizzata la seconda edizione dell’iniziativa dal titolo “I martedì scuola&salute” con una serie di incontri di formazione destinati ai docenti delle scuole per fornire spunti per un’azione didattica. In occasione della XXII Settimana della cultura scientifica e tecnologica promossa dal MIUR, è stato organizzato, in collaborazione con i Dipartimenti di TES, MIPI, AMPP e CNESPS e il Centro Nazionale ONDICO, il seminario “La salute nell’astuccio 2”. Dall’ISS spunti per un’azione didattica destinato agli studenti degli istituti di istruzione secondaria superiore. È proseguita la partecipazione al Progetto europeo “e-Bug” in collaborazione con il Dipartimento di MIPI.
 - Organizzazione di Convegni ISS. È stato organizzato il IV Convegno “Storie e memorie dell’Istituto Superiore di Sanità”, 28 marzo 2012 con l’obiettivo di favorire il recupero della storia dell’Istituto e la promozione dell’immagine dell’Ente. È stata allestita una mostra di sculture di Giovanni Nicolini (1872-1956), di proprietà dell’Istituto, e è stata presentata una selezione di foto “L’ISS: 100 immagini di storia”.
 - Partecipazione attiva alle manifestazioni congressuali di interesse per il settore. Nell’ambito della *European Association of Science Editors*, il personale SAE ha avuto ruoli di responsabilità nel *Publication Committee* e nel *Council*. Nell’ambito della *European Association of Health Information and Libraries*, il personale del SAE ha avuto ruoli di responsabilità nell’*Editorial Board*, nel *Council* e nell’organizzazione dei convegni annuali. Il SAE ha collaborato all’organizzazione del convegno internazionale “EMMILE in libraries (and beyond)”, *European Meeting on Media and Information Literacy Education*, dal 27 al 29 febbraio 2012 a Milano.

- Attività di traduzione in italiano di linee guida e di altri documenti di rilievo nel settore dell'editoria scientifica. In particolare, è stato curato l'aggiornamento delle Linee guida dell'EASE per gli autori e i traduttori di articoli scientifici in lingua inglese.
- Partecipazione al gruppo di lavoro per l'elaborazione di un sistema di valutazione delle biorisorse, denominato *Bioresource Research Impact Factor* (BRIF), nell'ambito del progetto europeo BBMRI. Il sottogruppo *BRIF and journal editors*, di cui fa parte il personale SAE, ha continuato la sua attività di sensibilizzazione rivolta agli editori di riviste scientifiche con l'obiettivo di facilitare la rintracciabilità e citabilità delle biobanche negli articoli scientifici e giungere a una loro standardizzazione. Sono stati contattati e sensibilizzati l'*International Committee of Medical Journals* (ICMJE), il *Committee on Publication Ethics* e la *European Association of Science Editors*. Alcuni risultati delle attività sono stati presentati nel corso di Convegni internazionali.
- Organizzazione, in collaborazione con il CNMR, del quarto concorso artistico letterario "Il volo di Pegaso" (pubblicazione del volume contenente tutti gli elaborati presentati al Concorso e allestimento di una mostra). La competenza editoriale del SAE è stata richiesta per la nuova rivista *Rare Diseases and Orphan Drugs* che sarà prodotta nel 2013.
- Collaborazione alla REI promossa dalla Commissione europea (Dipartimento italiano della DG Traduzione), nell'ambito del Gruppo di lavoro "terminologia medica", e al sistema informativo SIBIL (Sistema Informativo per la Bioetica In Linea).
- Collaborazione ai lavori della European Science Foundation per la produzione del Science briefing "Open access in biomedical research", 2012.
- Partecipazione alla *task force* italiana del Progetto europeo MedOAnet (*Coordinated Open Access policies and strategies in Mediterranean Europe*, www.medoanet.eu) per contribuire alla definizione di una normativa italiana a favore dell'accesso aperto alle pubblicazioni e dati della ricerca.
- Partecipazione ai lavori dell'ESCO *Reference Group "Healthcare and social work activities"*, in collaborazione con il Settore Documentazione ISS, per la costituzione di una terminologia internazionale delle professioni finalizzata a favorire la mobilità dei lavoratori in Europa, sotto l'egida della CE (*DG Employment, Social Affairs and Inclusion e DG Education and Culture*).

Ufficio per le Relazioni Esterne

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

Resoconto attività 2012

– Formazione

L'Istituto come Provider accreditato del progetto ECM ha organizzato 67 eventi con un'assegnazione di crediti a 2.542 partecipanti e 181 docenti/relatori.

Nell'ambito dell'attività convegnistica, sono state organizzate 62 manifestazioni con un'affluenza di circa 7.500 partecipanti.

Al progetto CCM "Progettazione di azioni formative istituzionali dell'ISS costruite in risposta al fabbisogno formativo delle Regioni e delle PA generato dall'applicazione dei piani regionali di prevenzione", hanno aderito e collaborato 13 Regioni e una PA.

È continuata la collaborazione con il Ministero della Salute per la progettazione di un percorso di formazione di alta specializzazione per la gestione di problematiche complesse nel settore della Sanità Pubblica.

È allo studio una collaborazione con Ministero della Salute in relazione al *Work Package* sulla valutazione globale della *Joint Action EU SHIPSAN ACT* della CE.

Sono proseguite le collaborazioni in ambito formativo e di ricerca operativa con la Regione Sardegna, la Regione Toscana e con diverse ASL del territorio nazionale.

È proseguita la collaborazione con il LIUC di Varese e con L'Università di Medicina di Firenze e con la FADOI, nell'ambito della seconda edizione del Master di secondo livello in Governo clinico per la Medicina Interna.

È stata consolidata la collaborazione con l'Università Sapienza di Roma per la gestione delle attività di tirocinio e stage.

È stato siglato un accordo di collaborazione in tema di formazione al management sanitario con l'Università degli Studi di Salerno.

– Attività di Ricerca

Sono state promosse e condotte attività di ricerca sui sistemi formativi nell'ambito di diversi progetti (valutazione dell'azione formativa, sviluppo di curricula formativi, utilizzo e sviluppo di metodi didattici andragogici e tecnologie FAD) e di organizzazione e funzionamento dei servizi sanitari (disturbo del comportamento alimentare, relazione tra salute e ambiente, implementazione di riforme sanitarie).

– Attività Internazionali

Oltre alle attività di studio e scambio di ricercatori, stage e tirocini proseguiti con i paesi industrializzati, sono state mantenute le attività di assistenza tecnica organizzativa e/o didattica in vari paesi in transizione e in via di sviluppo, partecipazione a tavoli di lavoro del Ministero Affari Esteri per attività relative a collaborazioni internazionali; partecipazione a tavoli di lavoro del Ministero della Salute per progetti di cooperazione

internazionale inclusa l'attivazione di un Memorandum di collaborazione con la struttura del Governo Israeliano (MATIMOP) incaricata del trasferimento tecnologico dalla ricerca ai processi produttivi.

Progetti Speciali

PAGINA BIANCA

Si presenta di seguito la programmazione dell'attività di ricerca dell'ISS dei Progetti Speciali (in ordine alfabetico).

Accordo di collaborazione Italia-USA

Nel marzo 2003 l'Italia e gli Stati Uniti hanno firmato un accordo che prevede la collaborazione tra i ricercatori dei due Paesi nei seguenti campi:

- malattie rare;
- oncologia;
- malattie infettive di grande rilievo sociale e di possibile utilizzo con armi non convenzionali. Problemi di salute pubblica.

Gli Istituti Nazionali di Sanità degli Stati Uniti d'America (*National Institutes of Health*, NIH) e l'ISS della Repubblica italiana, desiderando rafforzare la collaborazione in essere, confermata nel *Memorandum* di Intesa firmato il 17 aprile 2003 dal Dipartimento per la Salute e i Servizi Umani degli Stati Uniti d'America e dal Ministero della Salute della Repubblica italiana, hanno incrementato la cooperazione nella ricerca e nella formazione nel campo delle scienze biomediche e comportamentali.

Da questo accordo sono derivate azioni molto importanti che hanno fatto scaturire collaborazioni di altissimo contenuto professionale e di ricerca.

Entrambe le parti intendono collaborare negli ambiti del proprio mandato istituzionale per promuovere la riduzione delle disuguaglianze nella salute a livello globale.

Le attività previste includono:

- l'organizzazione e l'attuazione congiunta di workshop;
- l'identificazione di opportunità di formazione congiunta per ricercatori, inclusi i ricercatori provenienti da Paesi in via di sviluppo e da economie in transizione;
- lo scambio di ricercatori;
- lo scambio di informazioni;
- lo scambio di materiali;
- la realizzazione di progetti di ricerca congiunti che includono la ricerca traslazionale e clinica;
- la conduzione di progetti di ricerca congiunti in Paesi terzi in via di sviluppo e in transizione;
- altre forme di cooperazione che comprendano il sostegno a ricercatori provenienti dai Paesi in via di sviluppo e in transizione.

Malattie rare

L'accordo bilaterale fra l'Italia (ISS) e gli Stati Uniti (NIH) è stato sancito allo scopo di sviluppare e incrementare le attività di ricerca scientifica in diversi settori, incluso quello delle malattie rare. In questo contesto, l'ISS ha promosso nel 2006 una specifica "*Call for proposals – Rare Disease, 2006*" invitando la comunità scientifica a presentare progetti di ricerca rivolti allo studio e all'approfondimento delle malattie rare. In questo contesto sono stati finanziati 82 progetti principalmente focalizzati su tre tematiche rivolte a patogenesi, diagnosi e trattamento e gestione clinica. Dal 2007, ciascun responsabile scientifico è stato invitato a illustrare e discutere, durante l'annuale Congresso internazionale sulle Malattie Rare e Farmaci Orfani, organizzato all'ISS, lo stato d'arte e gli avanzamenti scientifici del progetto. Il Congresso in questione infatti è un'importante opportunità per la discussione scientifica e per stabilire nuove

reti collaborative. I principali risultati ottenuti in ciascun progetto sono stati pubblicati nei Volumi ISTISAN Congressi (07/C8 e 08/C10).

Resoconto attività 2012

L'accordo bilaterale fra ISS (Italia) e gli NIH (Stati Uniti), finalizzato a sviluppare e a potenziare attività di ricerca e sanità pubblica su selezionate malattie rare, ha portato nel corso degli ultimi anni al finanziamento totale di 136 progetti di ricerca coordinati da Ricercatori dell'ISS e di altri enti di ricerca nazionali. I progetti sono stati sviluppati nell'ambito delle seguenti tematiche:

- modelli di studio per la prevenzione di malattie rare;
- caratterizzazione di entità nosologiche e condizioni morbose senza diagnosi certa (dal sospetto diagnostico, alla caratterizzazione fenotipica e management clinico);
- sviluppo di nuovi approcci (molecolari, biochimici, strumentali, ecc.) diagnostici e prognostici;
- modelli sperimentali per lo sviluppo di nuove terapie (fase pre-clinica) e per la valutazione della loro sicurezza e efficacia;
- ricerche in ambito epidemiologico e clinico, con particolare riferimento a studi su: incidenza, prevalenza, fattori di rischio, ritardo diagnostico, percorsi e linee guida diagnostico-assistenziali, a partire da dati del Registro Nazionale Malattie Rare;
- validazione e ottimizzazione di modelli per la valutazione della qualità della vita dei cittadini affetti da malattie rare, anche in relazione alla qualità dei servizi erogati. I risultati ottenuti da questi progetti sono stati oggetto di numerose pubblicazioni scientifiche (PubMed) e presentazioni in convegni nazionali e internazionali.

Oncologia

La proteomica per la diagnosi precoce e la terapia mirata delle neoplasie

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

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

Le attività previste dal Programma, operativo dal 2005, hanno incluso la realizzazione di progetti di ricerca congiunti, lo scambio di informazioni e di materiali, la possibilità di

formazione offerta a giovani ricercatori italiani, la realizzazione di piattaforme tecnologiche e l'organizzazione congiunta di workshop e eventi formativi.

A partire dalla sua implementazione, il Programma Italia-USA di Oncoproteomica ha previsto la messa a punto di una serie di strumenti operativi che rappresentano la struttura di sostegno necessaria alla realizzazione degli obiettivi del Programma stesso: creazione di una Rete Nazionale di Centri Oncologici localizzati su tutto il territorio nazionale per il reclutamento di pazienti e controlli, e la raccolta di campioni biologici (la rete è attualmente costituita da 18 centri); realizzazione e mantenimento di una Biobanca Nazionale di sieri (presso l'Ospedale Maggiore di Milano); creazione e aggiornamento continuo di un database informatizzato per la raccolta dei dati clinici dei pazienti (presso l'ISS); implementazione e mantenimento di Piattaforme tecnologiche di supporto ai Centri oncologici italiani, per il trasferimento di *know-how* dai laboratori USA al nostro Paese.

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

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

Resoconto attività 2012

L'attività programmata per il 2013 riguarda il completamento della validazione dei marcatori tumorali diagnostici e prognostici individuati nel corso dello studio pilota di sieroproteomica grazie all'uso della metodica delle nanoparticelle, come precedentemente illustrato. I sieri di pazienti affetti da diversi tipi di tumori (colon, ovaio, melanoma, polmone e sarcoma) saranno selezionati presso l'ISS in base a criteri clinici (stadiazione) e in gruppi stratificati per sesso e fasce di età. I sieri selezionati saranno quindi sottoposti allo studio di validazione presso la GMU, con analisi quantitative immunometriche (ELISA, *Western blot*) o ad analisi quantitativa utilizzando la tecnologia MRM. Le suddette valutazioni saranno effettuate anche su sieri da soggetti controllo, in modo da ottenere una precisa valutazione della specificità e della sensibilità per ogni biomarcatore e per ogni tumore. Le suddette tecnologie sono attualmente disponibili e utilizzate dai borsisti del Programma Italia-USA presso la GMU.

Nel corso del 2013, nell'ambito dello studio "*Help-Mild*", con il raggiungimento del numero target di soggetti arruolati, è previsto l'inizio dell'analisi sieroproteomica per identificare nuovi marcatori precoci di tumore del polmone in soggetti ad alto rischio.

Per quanto riguarda lo studio sul nuovo fissativo BHP sviluppato nell'ambito del Programma Italia-USA, è previsto il completamento della fase di valutazione comparativa con altri fissativi attualmente disponibili. Al termine di tale valutazione comparativa sarà effettuato un meeting con i rappresentanti dei cinque Centri italiani per la pubblicizzazione dei risultati che appaiono molto incoraggianti e meritevoli di diffusione sui media nazionali e internazionali.

Nel corso del 2013 si prevede di dare inizio alla fase 3 del progetto "Analisi fosfoproteomica delle metastasi epatiche da carcinoma del colon retto". In questa fase verrà attuato uno studio clinico multicentrico di *targeted therapy* basato sull'analisi del profilo fosfoproteomico. Il protocollo dello studio clinico sarà messo a punto da Oncologi Medici e Chirurghi dei centri

partecipanti utilizzando le informazioni ottenute nelle precedenti fasi del progetto. Non appena concordato il disegno dello studio clinico si procederà alla richiesta di approvazione da parte dei Comitati Etici e inizierà l'arruolamento dei pazienti.

Nel 2013 si effettuerà lo spostamento della Biobanca dall'Ospedale Maggiore di Milano all'ISS.

Nel corso del 2013 le piattaforme tecnologiche sviluppate nell'ambito del Programma Italia-USA continueranno a fornire supporto alla ricerca in campo oncologico dei ricercatori di Istituti oncologici italiani, enti di ricerca e università italiani.

Nel corso dell'anno saranno rinnovate alcune borse di studio per consentire lo svolgimento del lavoro dei giovani ricercatori italiani operativi presso i laboratori della GMU.

I risultati ottenuti saranno sottomessi per la pubblicazione.

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

La collaborazione dovrebbe svilupparsi secondo due linee fondamentali: lo sviluppo di database conoscitivi multimediali, utilizzabili nelle attività che prevedono l'erogazione di azioni formative a distanza basate sulla piattaforma digitale che l'ISS ha perfezionato; l'utilizzazione delle risorse digitali della NLM per la conduzione di attività di supporto ai progetti di virtualità che l'ISS sta impostando (paziente virtuale, ospedale virtuale, distretto sanitario virtuale). Uno sviluppo particolare è previsto nell'ambito del *Visible Human Project* della stessa NLM, con l'attivazione di una sede *mirror* presso l'ISS, utilizzabile soprattutto per l'impostazione e la conduzione di trial clinici virtuali.

Risultati attesi: moduli formativi multimediali evoluti; paziente virtuale e organizzazione sanitaria virtuale approntati e disponibili su portale dedicato; *trial* virtuali impostati e validabili anche attraverso una specifica collaborazione che verrà proposta all'autorità regolatoria nazionale.

Trasferibilità: anche se lo sviluppo digitale non è sottoposto a brevettazione, si definiranno pacchetti di servizio che saranno erogati secondo il nomenclatore tariffario dell'ISS. Quanto sviluppato in *open source* sarà depositato presso il sito del riuso dell'autorità informatica centrale.

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

Nel 2002 è stato ratificato tra l'ISS e Chiron Corporation (oggi NOVARTIS) un accordo scientifico finalizzato allo sviluppo di vaccini di seconda generazione contro l'HIV/AIDS comprendenti Tat in associazione ad altri antigeni di HIV. Obiettivo dell'accordo, finanziato pariteticamente dal Ministero della Salute e da Chiron, è la creazione di una *task force* accademico-industriale, competitiva a livello internazionale, volta a sviluppare ricerche innovative nel campo dei vaccini contro l'AIDS. L'accordo è fondato su risultati ottenuti indipendentemente da Chiron e ISS con i rispettivi vaccini. Il contributo di ISS è basato sull'esperienza pluriennale nel vaccino basato sulla proteina Tat, di cui si è recentemente conclusa con successo la fase I di sperimentazione clinica preventiva e terapeutica di fase I in Italia, per valutarne l'innocuità e l'immunogenicità. Chiron ha concluso la fase I della

sperimentazione clinica di un vaccino preventivo basato sulla molecola trimerica $\Delta V2$ -Env, un immunogeno di nuova concezione in grado di indurre anticorpi neutralizzanti *cross-clade* grazie ad una migliorata esposizione del dominio (*V3 loop*) responsabile del riconoscimento dei co-recettori per HIV.

L'accordo, che si è concluso nel 2009, ha portato alla dimostrazione che la vaccinazione con Tat associato ad Env è sicura e immunogenica, escludendo l'eventualità di interferenze fra questi antigeni. Inoltre, rispetto agli animali vaccinati con il solo $\Delta V2$ -Env si è osservata negli animali vaccinati con entrambi gli antigeni un'induzione più precoce di anticorpi anti-Env con funzione neutralizzante, suggerendo un ruolo adiuvante di Tat, in accordo con gli effetti da noi dimostrati di questa proteina sulla maturazione di cellule dendritiche, processamento dell'antigene e polarizzazione della risposta T *helper*. Per quanto concerne l'efficacia, la vaccinazione con Tat/ $\Delta V2$ -Env è risultata superiore o uguale a quella conferita dal solo Env o Tat. In particolare, la protezione è consistita o nella negatività dei parametri di infezione (viremia plasmatica e DNA provirale non misurabili, assenza di calo dei linfociti CD4), o in una riduzione statisticamente significativa dei parametri virali (viremia plasmatica e DNA provirale) rispetto ai gruppi di controllo con contenimento dell'infezione nel sito di inoculo (rilevazione del provirus solo nel sito di inoculo e linfonodi regionali (Ferrantelli et al., *Vaccine*, 29: 2918–2932, 2011).

Sulla base di questi e di altri risultati un trial vaccinale terapeutico di fase II basato sul Tat è stato completato in Italia ((T-002) (Ensoli et al *PLoS ONE* 2010) e uno analogo è attualmente in corso in Sudafrica (T-003), mentre è iniziato in Italia un trial clinico preventivo di fase I per la valutazione del vaccino basato sulla combinazione Tat/ $\Delta V2$ -Env (P-002).

Resoconto attività 2012

Fra i nuovi test *in vitro* messi a punto per valutare il potere neutralizzante di sieri con attività anti-Env di HIV-1 o con attività anti-Env and anti- Tat, il test di *uptake* della proteina Env complessata con Tat si è dimostrato estremamente sensibile e riproducibile. In particolare si è già cominciato ad utilizzarlo per valutare l'attività dei sieri di scimmie vaccinate con Tat e Env, di soggetti infettati con HIV e di soggetti infettati con HIV e vaccinati con la proteina Tat. I risultati dimostrano il contributo importante degli anticorpi anti-Tat nel neutralizzare sia l'internalizzazione delle proteina Env di HIV che l'infezione di cellule target in presenza di Tat con ottimi risultati, in parte già pubblicati (Monini et al *PLoS One* 2012).

Archivi sostanze e preparati pericolosi

Presso il CSC viene svolta un'intensa attività nel campo delle sostanze, delle miscele, degli articoli e dei preparati pericolosi. Nell'ambito di tali attività sono stati creati e vengono regolarmente aggiornati, sulla base delle disposizioni vigenti e delle informazioni tecnico-scientifiche disponibili, archivi informatizzati riguardanti aspetti specifici seguiti dal Centro che possono essere resi accessibili a utenti selezionati, come i Centri Antiveneni nazionali per l'Archivio Preparati, alle autorità delle Regioni e Province autonome competenti o a tutti i cittadini, quale contributo ad una migliore conoscenza sulle sostanze utilizzate nella produzione di miscele e articoli o sostanze presenti in ambiente professionale e/o domestico, in un'ottica di sempre maggiore trasparenza sulle informazioni disponibili e non confidenziali.

L'Archivio Preparati Pericolosi (APP) rappresenta un punto di riferimento di primaria importanza nel quadro della prevenzione e della protezione dei consumatori e dei lavoratori

esposti accidentalmente o professionalmente a prodotti chimici. L'APP è una banca dati informatizzata sui preparati pericolosi prevista dall'art. 15 del Decreto Legislativo n. 65 del 14.3.2003 riguardante la classificazione, l'imballaggio e l'etichettatura dei preparati pericolosi. In base all'art. 15 del citato decreto il responsabile dell'immissione sul mercato dei prodotti deve trasmettere all'ISS le informazioni relative ai preparati pericolosi, compresa la composizione chimica, da utilizzare esclusivamente per scopi sanitari in vista di misure preventive o curative e da adottare in caso di emergenza. Il CSC in seno all'ISS è incaricato di ricevere le informazioni relative ai preparati immessi sul mercato e considerati pericolosi per i loro effetti sulla salute o in base ai loro effetti a livello fisico e chimico, compresa la composizione chimica.

L'archivio inoltre riceve le dichiarazioni sui detergenti siano essi pericolosi che non pericolosi. L'accesso immediato alla composizione chimica dei preparati pericolosi è finalizzato a garantire tempi di intervento più rapidi in caso di emergenze, quali intossicazione accidentale, e rendere anche più efficaci gli interventi in materia di prevenzione. L'APP contiene informazioni confidenziali e è accessibile esclusivamente ai Centri Antiveneni che rispondono ai criteri previsti per l'accreditamento da parte del Ministero della Salute.

L'Inventario Nazionale Sostanze Chimiche (INSC), istituito presso l'ISS, è una banca dati che contiene informazioni sulle caratteristiche intrinseche (chimiche, fisiche, tossicologiche) di sostanze chimiche sulle quali si basa la valutazione del rischio per la salute connesso alla loro presenza nei prodotti, negli articoli vari e nell'ambiente. Questa banca dati fattuale, aggiornata periodicamente, rappresenta per le autorità competenti un punto di riferimento nazionale per la raccolta delle informazioni disponibili sulle sostanze chimiche di maggior rilievo.

La Banca Dati Sostanze Chimiche riporta la classificazione e etichettatura armonizzate ufficialmente dall'UE per circa 8000 sostanze, con i seguenti dettagli: nome, numeri CAS e CE, limiti di concentrazione specifici, riferimenti alla normativa europea e nazionale più aggiornata. Sono inoltre riportati i nomi e i numeri identificativi per le circa 101.000 sostanze cosiddette "esistenti" presenti sul mercato europeo. Sono evidenziate per le singole voci le restrizioni previste dall'Allegato XVII del Regolamento N.1907/2006 in materia di fabbricazione, immissione sul mercato e uso di talune sostanze, preparati e articoli pericolosi.

È disponibile inoltre un "Convertitore GHS (*Globally Harmonized System*)" che è stato attivato in collaborazione con l'Associazione Professionale *of Chemical Industry* (BG RCI) (www.bgrci.de), al fine di realizzare uno strumento di supporto alle aziende per una migliore gestione della transizione al nuovo sistema di classificazione e etichettatura previsto dal regolamento CLP. Tale convertitore consente di stabilire una "nuova" classificazione "GHS-conforme" basata sulla precedente classificazione conforme alla precedenti direttive 67/548/CE99/45/CE.

La Banca Dati Cancerogeni (BDC) è predisposta e aggiornata dal CSC, con il supporto del SIDBAE e di esperti interni e esterni all'ISS. La BDC non classifica i cancerogeni ma presenta, in forma sintetica e integrata, le classificazioni e valutazioni di cancerogenicità ufficiali formulate da Organismi competenti a livello internazionale e nazionale quali l'UE, l'*International Agency for Research on Cancer* (IARC), l'*US Environmental Protection Agency* e il *National Toxicology Program*. La BDC è una banca dati relazionale e è inoltre una banca fattuale, satellite dell'INSC dal quale deriva e si alimenta. I dati contenuti nella BDC sono utilizzabili immediatamente e presentati in forma sintetica: le informazioni, la tracciabilità e l'accesso alla fonte originale.

La Banca Dati Bonifiche (BDB) è predisposta e aggiornata dal CSC e dal Reparto Suolo del Dipartimento di AMPP, con il supporto del SIDBAE. La BDB fornisce informazioni non riservate, validate, aggiornate e complete su sostanze di interesse nelle procedure di bonifica di siti contaminati sia regolamentate da disposizioni cogenti che dedotte sulla base di informazioni

scientifiche. La BDB include sia le sostanze per le quali è disponibile una concentrazione limite nel suolo, nel sottosuolo e/o nelle acque sotterranee, incluse nel D.L.vo 152/2006, sia sostanze per le quali non è definita una concentrazione limite dal citato decreto, e per le quali l'ISS ha proposto una concentrazione di riferimento. La BDB è una banca relazionale e fattuale e i dati sono accessibili al pubblico.

La BDS realizzata e gestita in collaborazione con il CRIVIB, con il SIDBAE e con esperti ISS, di libero accesso sul sito dell'ISS, contiene informazioni su sostanze sensibilizzanti o potenzialmente tali. La BDS non propone classificazioni ma presenta in forma sintetica informazioni non riservate relative a questo *endpoint*. La BDS include sostanze classificate come sensibilizzanti dall'UE nell'ambito del Regolamento CLP (*Classification, Labelling and Packaging*), sostanze classificate come tali da enti competenti in materia di valutazione del rischio per l'ambiente di lavoro (es. ACGIH e DFG) o anche in generale sostanze esaminate da istituzioni internazionali sia governative (US NTP) che di settore (ETAD, HERA).

Resoconto attività 2012

È proseguita l'attività per lo sviluppo di una Banca dati nazionale sui Nanomateriali fabbricati, importati e utilizzati in quanto tali o come componenti di articoli e miscele.

Sono proseguite le attività di gestione e aggiornamento di diverse banche dati informatiche quali l'INSC con l'aggiornamento di circa 100 schede e predisposizione di circa n. 50 nuove schede, la Banca Dati delle Sostanze Chimiche che è stata aggiornata in base alle nuove indicazioni sulla classificazione delle sostanze previste dal Reg. CLP, la Banca dati dei Cancerogeni con 400 nuove schede, la Banca dati dei Sensibilizzanti con 100 nuove schede, la Banca dati Bonifiche con 100 nuove schede e il sistema informatico "conversione GHS".

La Banca Dati sui Preparati pericolosi ha continuato nell'attività di supporto tecnico-scientifico per rispondere a 662 risposte a mezzo mail e 250 risposte di consulenza telefonica, nella validazione di 374 nuove imprese italiane, 68 europee e 1 Extra-EU (Florida – USA) e nella gestione informatica supportata con n. 424 consulenze a mezzo mail.

Attività corrente per la produzione di farmaci cellulari innovativi e promozione della ricerca clinica basata su protocolli di immunoterapia sperimentale

Le ricerche nel campo dell'immunologia e delle biotecnologie hanno aperto nuovi orizzonti nel trattamento di pazienti oncologici mediante strategie innovative di vaccinazione antitumorale e di immunoterapia cellulare. L'importanza di promuovere l'immunoterapia clinica sperimentale come disciplina specifica è stata ripetutamente sottolineata in editoriali su prestigiose riviste internazionali, che ne hanno evidenziato le potenzialità di ricaduta sanitaria, suggerendo l'importanza di strategie e iniziative idonee a superare i limiti che attualmente ne ostacolano il pieno sviluppo. In Italia, nonostante i livelli di eccellenza della ricerca di base nel settore dell'immunologia e immunoterapia dei tumori, si è registrato un notevole ritardo nel trasferimento dei risultati della ricerca alla sperimentazione clinica, soprattutto nell'ambito dello sviluppo dei Prodotti Medicinali per Terapie Avanzate (PMTA), che rappresentano il frutto delle nuove conoscenze della biologia cellulare e molecolare così come della genomica funzionale, della proteomica e della farmacogenomica. Assistiamo oggi a nuove domande, da parte sia degli istituti di ricerca (Università, CNR) sia degli IRCCS, per la realizzazione di

infrastrutture in grado di fornire quei servizi funzionali allo sviluppo e al trasferimento alla clinica di nuovi farmaci personalizzati e di nuove strategie di bioterapia basate sui PMTA. In particolare, lo sviluppo pre-clinico e clinico di biofarmaci e di PMTA presenta esigenze specifiche in termini di identificazione e validazione di adeguati modelli pre-clinici e di metodologie per la valutazione degli aspetti di sicurezza e di qualità dei prodotti. Infatti, i modelli e l'esperienza sviluppati per le piccole molecole non sono applicabili in modo semplice ai PMTA.

Un “collo di bottiglia” importante in questo settore è rappresentato dalla complessità della cornice regolatoria e dei requisiti di produzione dei PMTA. Infatti, come conseguenza dell'emanazione della Direttiva 2001/20/CE e del successivo D.L.vo 211/2003, la produzione dei farmaci sperimentali è soggetta alle stesse norme previste per la produzione dei farmaci immessi in commercio, che deve essere effettuata in conformità alle GMP, anche in base alla Direttiva 2003/94/CE e al DL 219/2006 che ne recepisce le indicazioni. Le GMP costituiscono la linea guida che descrive gli aspetti qualitativi minimi necessari per la produzione, il controllo e il rilascio di un prodotto farmaceutico. Questo implica che la produzione dei farmaci sperimentali venga effettuata in laboratori a contaminazione controllata di qualità farmaceutica, con conseguente aumento dei costi di produzione e, soprattutto, da parte di personale specificamente addestrato al rispetto delle GMP. Partendo dalla valutazione dell'importanza di creare un centro pubblico di riferimento, in grado di produrre cellule in condizioni GMP per lo sviluppo di progetti clinici innovativi derivanti dalla ricerca italiana, il nostro gruppo ha portato avanti il progetto di costruzione e attivazione dell'“officina farmaceutica” FaBioCell. Al termine di un complesso percorso di sviluppo e convalida delle metodiche di produzione e controllo qualità FaBioCell ha ottenuto dall'AIFA l'autorizzazione alla produzione di “prodotti per terapia cellulare” il 22/2/2011. Il progetto è stato animato da una filosofia di promozione della ricerca traslazionale e clinica nel settore delle nuove terapie cellulari e è scaturito dalla ventennale esperienza e dalle prospettive di ricerca, nel settore dell'immunoterapia dei tumori, del gruppo coordinato da Filippo Belardelli. Il gruppo ha, infatti, contribuito all'identificazione di nuovi adiuvanti di natura proteica o cellulare, individuando tecnologie e strategie terapeutiche oggetto di brevetti dell'ISS. In particolare, la lunga esperienza di ricerca sull'interferone (IFN) ha portato allo sviluppo di un originale protocollo di generazione di cellule dendritiche (*Dendritic Cells* – DC) denominate IFN-DC. In esperimenti pre-clinici è stato dimostrato che le IFN-DC sono particolarmente potenti nell'avviare la risposta immunitaria specifica grazie alla loro particolare abilità nel catturare gli antigeni e nel processarli in modo da renderli visibili al sistema immunitario. È stato quindi ideato un protocollo clinico basato sulla somministrazione intratumorale delle IFN-DC in pazienti precedentemente trattati con chemioterapici. La morte delle cellule tumorali, indotta dal chemioterapico, è assimilabile all'apoptosi e è spesso accompagnata da una serie di cambiamenti nella membrana cellulare e dal rilascio di molecole solubili capaci di attivare le cellule dendritiche e il sistema immunitario. Le IFN-DC inoculate *in situ* acquisiscono il materiale derivato dalla morte cellulare, tra cui i corpi apoptotici e i complessi molecolari tumore-derivati, risultando così in grado di presentare peptidi antigenici nel contesto delle molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) e mediare l'attivazione della risposta cellulare T, stimolando la generazione di cellule CD8 tumore-specifiche.

Resoconto attività 2012

Nel corso del 2013 verrà concluso l'arruolamento dei pazienti nel protocollo clinico “*IFN-Dendritic cell-based immunotherapy in association with chemotherapy in advanced cancer patients*” e verranno analizzati i dati ottenuti dal monitoraggio immunologico dei pazienti

trattati nel 2012. L'analisi permetterà di valutare l'efficacia della strategia vaccinale in termini di induzione di risposta immune specifica contro il tumore.

Prevediamo, inoltre, non appena ottenuta l'autorizzazione da parte dell'autorità competente, di iniziare la produzione di cellule NK da pazienti arruolati nel protocollo clinico "*Phase I protocol of adoptive immunotherapy using autologous natural killer (NK) cells after enrichment and expansion under GMP conditions for patients with Ph+ acute lymphoblastic leukemia (ALL) >60 years in complete remission (CR) or not eligible for other post-CR treatment modalities after induction with a tyrosine kinase inhibitor (TKI) plus steroids*". I pazienti saranno arruolati presso Dipartimento di Biotecnologie Cellulari e Ematologia, Università Sapienza di Roma, dal gruppo del Prof. Robin Foà.

Nel primo semestre del 2013 verranno completati gli studi di convalida relativi al caricamento con antigeni, costituiti da cellule apoptotiche o lisati di tumori autologhi, di IFN-DC da impiegare per la vaccinazione terapeutica di pazienti affetti da NLH. La strategia di caricamento è in via di definizione in base ai dati sperimentali ottenuti *in vivo*, nel modello di topi SCID umanizzati, e *in vitro*. I dati preclinici raccolti verranno utilizzati per la redazione dell'Investigational Medicinal Product Dossier che verrà sottoposto per l'approvazione all'autorità competente. Prevediamo di poter iniziare l'arruolamento dei pazienti entro il 2013.

È anche in corso di preparazione un protocollo clinico destinato al trattamento di pazienti affette da carcinoma della cervice uterina. In questo caso le IFN-DC verranno pulstate con le oncoproteine ricombinanti, prodotte in GMP, E7 e E6 del virus del papilloma umano HPV.

Infine, FaBioCell metterà a disposizione le proprie competenze tecniche e la propria struttura per far fronte alle richieste di produzione di farmaci cellulari che scaturiranno dalle attività delle infrastrutture di ricerca europee e nazionali (EATRIS e IATRIS) di cui il nostro gruppo è promotore.

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

L'AIFA, Autorità Regolatoria per l'Italia, sulla base delle precedenti positive esperienze di collaborazione, ha stipulato con l'ISS una convenzione, con il reciproco interesse ad addivenire ad una collaborazione finalizzata al raggiungimento di obiettivi comuni e alla promozione delle proprie attività nei reciproci campi d'azione.

Nell'ambito di questa convenzione il CRIVIB è in possesso di tutti i requisiti di esperienza, professionalità e capacità tecnologica atti garantire l'idoneo supporto per lo svolgimento delle attività tecnico-scientifiche di competenza dell'Agenzia e in particolare per le attività di valutazione dossier di medicinali per AIC Nazionali o di mutuo riconoscimento o per le autorizzazioni decentrate o centralizzate europee, per la valutazione della qualità dei farmaci, gli studi clinici, gli studi di farmacovigilanza attiva e infine la partecipazione ai gruppi tecnici dell'EMA.

Il Direttore del CRIVIB è incaricato altresì di coordinare tutta l'attività ispettiva ad officine farmaceutiche produttrici di medicinali e ad officine produttrici di API.

La valutazione dei medicinali si effettua esaminando la qualità, la sicurezza d'uso e l'efficacia, tutti parametri che forniscono una indicazione globale sul medicinale stesso.

In tale processo di valutazione sono coinvolti l'AIFA, e per numerosi aspetti il CRIVIB che, agendo in sinergia, assicurano che i medicinali utilizzati siano sempre del massimo livello possibile. La valutazione avviene attraverso l'esame dettagliato della documentazione, compilata dal proponente, secondo il formato attualmente in vigore che prevede cinque moduli distinti (di cui i moduli 1 e 2 sono dedicati ad aspetti amministrativi e al sommario della documentazione mentre i moduli 3, 4 e 5 sono dedicati rispettivamente alla parte di qualità, non clinica e clinica). Tuttavia, non meno importante, per una corretta valutazione del medicinale, è l'analisi delle condizioni in cui il medicinale stesso è prodotto, condizioni che devono corrispondere a quanto stabilito in una serie di normative che definiscono le GMP.

Il rispetto di tali condizioni è valutabile esclusivamente attraverso visite ispettive o ispezioni alle officine farmaceutiche produttrici, effettuato da personale adeguatamente addestrato per lo specifico settore. In tale ambito ispettivo, un aspetto fondamentale è rappresentato dalla armonizzazione delle attività dei vari Ispettori nei vari Paesi Europei e non, e per questo motivo all'inizio del 2000 si è concretizzato sempre più nei dettagli un processo di armonizzazione in ambito europeo tra Europa e Canada, Europa e Giappone, Europa e PIC/S e Italia e WHO, anche secondo quanto stabilito dalle Procedure di Mutuo Riconoscimento delle Attività Ispettive definita in sede internazionale. Come già detto nei precedenti anni, in questa Procedura di Mutuo Riconoscimento è stato ovviamente coinvolta sia l'AIFA sia una parte dell'Istituto come struttura che ha fornito e fornisce supporto analitico all'AIFA stessa ma anche per il fatto di fornire personale attivamente coinvolto nella effettuazione delle ispezioni. L'insieme delle strutture di AIFA e dell'Istituto (legato all'AIFA da specifici Accordi di Collaborazione) svolge attività ispettiva sotto il coordinamento e la responsabilità dell'AIFA stessa, al fine di valutare la conformità alle GMP.

L'Accordo di Collaborazione instaurato tra l'Istituto e l'AIFA è stato focalizzato principalmente sulla effettuazione di un certo numero di ispezioni, anche reclutando nuovi Ispettori attingendo alle risorse di Personale dell'Istituto e formando gli Ispettori già arruolati e qualificati per questa attività. L'area inizialmente coperta dalle attività relative all'Accordo di Collaborazione era quella delle ispezioni ad officine farmaceutiche produttrici di medicinali, ma successivamente sono state incluse nelle attività anche le visite ispettive ad officine produttrici di 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 e esterni all'Istituto.

Resoconto attività 2012

Nel corso del 2012 le attività incluse nell'accordo di collaborazione con l'AIFA sono state sostanzialmente focalizzate su tre tematiche: emissione di pareri tecnico-scientifici dopo valutazione di dossier di prodotti immunobiologici, effettuazione analisi di campioni di prodotti immunobiologici prelevati dai NAS sul territorio nazionale su richiesta dell'AIFA e attività ispettiva ad officine produttrici di materie prime farmacologicamente attive o prodotto finito.

Per quanto concerne l'attività di parere e valutazione di dossier, su richiesta ufficiale sono stati effettuati nel corso del 2012 circa 500 pareri tecnico-scientifici, la cui valutazione per alcuni di esse è ancora in fase interlocutoria, spesso per la complessità dell'argomento.

L'attività di valutazione di dossier degli immunobiologici comprende le procedure nazionali quali nuove autorizzazioni alla immissione in commercio o rinnovi di autorizzazioni, le Procedure di Mutuo Riconoscimento e Procedure Decentrate sia come *Reference Member State* che come *Concerned Member State*.

È notevolmente aumentata nel corso dell'anno l'attività di valutazione di dossier nell'ambito di Procedure Centralizzate a livello Europeo soprattutto in quelle in cui l'Italia è il paese di riferimento come *rporteur*, *co-rporteur* o *peer review*.