

100.000) sono le forme secondarie di IC dovute ad un deficit ipotalamo-ipofisario. Sono state descritte, inoltre, forme transitorie di ipotiroidismo neonatale dovute ad eccesso di iodio in epoca perinatale, a patologia tiroidea autoimmune materna e a carenza endemica di iodio nel territorio.

Sebbene l'IC sia ormai una patologia per la quale anche nel nostro Paese si effettua una efficace prevenzione secondaria attraverso lo screening neonatale tiroideo, le sue cause non sono ancora completamente chiarite. Infatti, la presenza di mutazioni a carico di fattori di trascrizione coinvolti nello sviluppo della tiroide (PAX8, TTF1, TTF2, NKX2.5) o di geni coinvolti nel funzionamento della ghiandola (TSHR, TG, TPO, NIS, DUOX2, DUOX2A2), rilevate fino ad oggi in pazienti con IC, può spiegare soltanto un minimo numero di casi (circa il 5%). Pur ipotizzando una sottostima del reale contributo genetico alla eziologia della patologia, tuttavia gli studi sui gemelli finora condotti, anche dal nostro gruppo, hanno confermato una bassa frequenza di concordanza alla nascita per la patologia. Inoltre, nonostante la presenza di alcuni casi familiari e nonostante il numero sempre crescente di ipotiroidi congeniti diagnosticati mediante screening che hanno ormai raggiunto l'età riproduttiva, l'IC continua a mostrare un carattere prevalentemente sporadico. Da qui l'esigenza di concentrare gli sforzi della ricerca non solo all'individuazione di nuovi geni coinvolti nell'eziologia dell'IC ma, soprattutto, alla identificazione dei fattori di rischio ambientali (modificabili) sui quali si possa agire per ridurre l'incidenza.

Il Registro, inoltre, ha collaborato in questi anni con la *European Society for Paediatric Endocrinology* per la stesura di linee guida internazionali attualmente in vigore per lo screening e il management clinico del bambino con IC (*European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on screening, diagnosis and management of congenital hypothyroidism, JCEM2014*). Infine il Registro collabora con la Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche e lo Screening Neonatale-SIMMESN e la Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica-SIEDP per l'ottimizzazione del programma di screening neonatale per l'IC nel nostro Paese.

Resoconto attività 2014

Relativamente alla valutazione dell'efficienza e dell'efficacia dello screening neonatale per l'IC, le analisi condotte sui dati del Registro hanno evidenziato un netto miglioramento, in tutte le Regioni, dei tempi di intervento che riguardano la diagnosi e la presa in carico del bambino con IC. Tuttavia, sebbene si siano ridotte fortemente le differenze tra nord centro e sud del Paese, ancora permane una maggiore efficienza nelle regioni del nord rispetto al centro e al sud (valore mediano dell'età all'inizio della terapia periodo 2009-2010: 17 giorni al Nord, 21 giorni al Centro e al Sud). Inoltre, in collaborazione con la SIMMESN, è stata condotta un'indagine conoscitiva sull'adeguamento, da parte dei vari Centri di Screening, alle Linee Guida Internazionali sulle procedure dello screening neonatale per l'IC. Tale indagine ha mostrato come vi siano ancora diversi Centri che non hanno adeguato le loro procedure di screening agli standard internazionali e come sia necessaria un'ottimizzazione del programma di screening neonatale per l'IC nel nostro Paese. È stato inoltre concluso lo studio finalizzato alla individuazione dei fattori che, negli ultimi 10-15 anni, hanno contribuito maggiormente all'incremento dell'incidenza dell'IC osservata in tutto il mondo. Lo studio ha dimostrato che non solo il miglioramento delle capacità diagnostiche, grazie all'avanzamento tecnologico dei sistemi di dosaggio del TSH neonatale che rappresenta il test primario per lo screening dell'IC, ma anche la maggior frequenza e la maggior sopravvivenza dei nati pretermine, che hanno un elevato rischio di forme sia permanenti che transitorie di IC, hanno contribuito all'aumento dell'incidenza della patologia che oggi si attesta intorno a 1:2000 nati vivi (forme permanenti

più forme transitorie che necessitano comunque un trattamento per almeno i primi 3 anni di vita). È stato, inoltre, messo in evidenza come le variazioni demografiche dovute ai flussi migratori, nonché il diverso stato nutrizionale iodico che si rileva nei diversi Paesi, contribuiscano a spiegare la relativa variabilità tra Paese e Paese. In tale ambito è stato completato lo studio finalizzato all'analisi del trend dell'incidenza di forme permanenti di IC nella PA di Bolzano, dove dai primi anni '80 viene condotto con successo un programma di iodoprofilassi, e nel resto d'Italia dove solo nel 2005 è stato introdotto un programma di iodoprofilassi su scala nazionale. L'analisi dei dati (periodo d'osservazione 1987-2006) ha evidenziato come il trend dell'incidenza di IC si sia mantenuto stabilmente più basso a Bolzano rispetto a quello osservato nel resto d'Italia, dimostrando come si possa realizzare prevenzione primaria per l'IC se si stabilisce un adeguato intake di iodio a livello di popolazione. Infine, è stata realizzata la tredicesima edizione del convegno nazionale "L'Ipotiroidismo Congenito in Italia".

Attività programmata 2015

L'attività del Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti prevista per il 2015 verrà dedicata:

- alla sorveglianza delle fluttuazioni spazio-temporali dell'incidenza di IC nel nostro Paese e alla sorveglianza dell'efficienza ed efficacia del programma screening sull'intero territorio nazionale;
- all'avanzamento dello studio finalizzato alla stima del rischio di IC permanente e transitorio nei nati *Small for Gestational Age* (SGA), per i quali ad oggi non esistono dati epidemiologici sul rischio di IC;
- al completamento di uno studio che analizzi il ruolo dell'esposizione a ftalati sulla funzione tiroidea alla nascita in neonati ricoverati in Terapia Intensiva Neonatale che presentano un alto rischio di forme transitorie e permanenti di ipotiroidismo congenito;
- all'avanzamento di uno studio multicentrico finalizzato a valutare il follow-up di gemelli (MZ e DZ) discordanti alla nascita per l'IC e le eventuali modificazioni epigenetiche eventualmente riscontrabili nel co-gemello negativo allo screening neonatale;
- all'aggiornamento del sito web del Registro (www.iss/rnic).

Registro nazionale della legionellosi

Il Dipartimento MIPI, insieme al CNESPS, coordina le attività del Registro Nazionale della Legionellosi, ove vengono raccolte tutte le schede di sorveglianza dei casi attribuiti ad infezioni da Legionella.

Funzione primaria del Registro è quella di rilevare *cluster* epidemici, consentendo un tempestivo intervento sul campo al fine di individuare la sorgente di infezione e impedire il verificarsi di ulteriori casi attraverso l'adozione sistemi di controllo e prevenzione.

I dati ottenuti dall'analisi di tali schede consentono inoltre di avere informazioni sull'andamento dei casi, sui fattori di rischio associati alla malattia e sulla distribuzione del microrganismo nell'ambiente.

Nell'ambito dell'attività del Registro Nazionale della Legionellosi, un aspetto curato dal Laboratorio Nazionale di Riferimento per le Legionelle, presente nel dipartimento MIPI è quello relativo alla raccolta di ceppi provenienti da campioni clinici e ambientali eventualmente associati con i casi, per risalire, quando possibile, all'origine dell'infezione. Le informazioni

relative a questa attività consentono inoltre di individuare le specie e i sierogruppi che sono maggiormente causa di malattia nel nostro Paese e la loro distribuzione sul territorio. Inoltre effettuando studi volti alla caratterizzazione di tali ceppi da un punto di vista fenotipico e genomico, è possibile individuare quelli che posseggono caratteri di virulenza più marcati. L'attività del Registro è stata pubblicata sul Notiziario dell'ISS.

Resoconto attività 2014

L'attività di conferma diagnostica del laboratorio è stata pubblicata nel notiziario sopra citato. In aggiunta a tale attività lo scorso anno abbiamo inoltre effettuato cinque confronti genomici mediante *Amplified restriction Fragment Length Polymorphism* (AFLP) e *Sequence-Based Typing* (SBT) di casi di legionellosi in cui ci è stato possibile ottenere il ceppo umano e i ceppi ambientali isolati dalla possibile fonte di infezione.

Uno di tali confronti è stato relativo ad un'impiegata che ha contratto legionellosi con gravi sequele e che aveva contratto la malattia in ambito lavorativo, presumibilmente lavandosi i denti. Questo interessante caso è stato presentato con comunicazione orale dal titolo *Varicella-zoster virus and Legionella pneumophila co-infection in a middle-aged mother in good health condition* al congresso dell'ESGLI dal 17-19 settembre 2014, Barcellona.

Un altro confronto genomico è stato eseguito in relazione ad un'epidemia in atto a Piacenza, dove ad oggi si sono verificati 36 casi, in cui è stato chiesto il nostro parere di esperti in una riunione che si è tenuta il 4 giugno 2014 presso la sede della regione Emilia-Romagna. Due ceppi, isolati da due casi nosocomiali verificatisi nel 2014, si sono mostrati identici ai ceppi ambientali che sono stati isolati dall'impianto idrico dell'ospedale. Quest'analisi ha spiegato l'origine dell'infezione dei due casi, tuttavia rimangono ancora ignote la/le fonte/i di infezione degli altri casi comunitari.

In merito al *cluster* epidemico di otto casi di legionellosi di Bresso (MI), siamo stati messi a conoscenza di alcune azioni intraprese dall'autorità sanitaria locale e abbiamo dato il nostro contributo attraverso la distribuzione di un questionario per indagini epidemiologiche e suggerimenti sulla diagnosi. Abbiamo inoltre tipizzato i ceppi ambientali provenienti da abitazioni e un ceppo umano, ma non è stato possibile risalire ad alcuna fonte di infezione.

Abbiamo partecipato inoltre a due controlli di qualità per la quantificazione e l'identificazione di *Legionella* in campioni d'acqua acquistati alla PHE di Londra. Abbiamo completato lo studio sulla possibile presenza di un ceppo endemico a Molveno e abbiamo preparato un manoscritto dal titolo *A Legionella pneumophila clone present in a Italian restricted area possibly responsible for many cases of travel associated Legionnaires' disease over a period of 26 years* sottomesso a "Epidemiology and infection". Le analisi sulle altre zone ad elevata incidenza di casi (Ischia e Gargano) sono state posticipate al 2015.

Abbiamo iniziato uno studio comparativo per la diagnosi di legionellosi su secrezioni respiratorie attraverso il metodo colturale, PCR real time, con metodo *in house* e con kit commerciale, in collaborazione con il laboratorio di riferimento regionale per la diagnosi di legionellosi dell'Emilia-Romagna e il laboratorio del Policlinico di Verona. I dati preliminari sono stati presentati attraverso un poster dal titolo *Comparison of two real time PCR assays to detect legionella DNA in clinical samples* al Congresso dell'ESGLI sopra citato.

Sempre in quest'ultimo congresso è stato presentato con presentazione orale lo studio di analisi attraverso *microarray* di parte dei ceppi clinici e ambientali presenti nella nostra collezione dal titolo *Semi-supervised domain adaptation approach for development of microarray-based data prediction models of L. pneumophila strains*". Come riportato in precedenza purtroppo non è stato possibile trovare un fattore di correlazione tra i ceppi clinici e ambientali.

Attività programmata 2015

Nel 2015 continuerà l'attività di sorveglianza di laboratorio della legionellosi, continuerà anche l'attività concernente lo studio comparativo effettuato in campioni clinici utilizzando l'esame colturale e la *real time* PCR effettuata secondo un metodo *in house* e un kit commerciale messi a confronto.

A fine 2014, è stato designato il laboratorio dall'ECDC, per i controlli di qualità da effettuare sulla diagnosi clinica e ambientale e sui sistemi di tipizzazione e abbiamo già iniziato a partecipare al parteciperemo ancora a due controlli di qualità /anno per la quantificazione e l'identificazione di Legionella in campioni d'acqua e quattro controlli di qualità / anno per la diagnosi di legionellosi mediante antigene urinario, (*External Quality Assessment Schemes*), come pure a *proficiency test* per la tipizzazione di Legionella mediante analisi di sequenza di alcuni geni (*sequence based typing*, SBT) e per la ricerca di Legionella in campioni clinici mediante *Real Time* PCR.

Inoltre verranno investigate le caratteristiche di ceppi di legionella ambientali di Ischia e del Gargano, dove si verificano numerosi casi di legionellosi. Tale caratterizzazione sarà effettuata sia da un punto di vista di tipizzazione molecolare mediante SBT, sia andando a valutare se esiste una maggiore virulenza infettando con tali ceppi sia colture di macrofagi umani sia in ameba.

Se le risorse lo consentiranno, è in programma anche un controllo di qualità su campioni clinici per i laboratori di riferimento che effettuano diagnosi di legionellosi designati da alcune regioni italiane (riguardante la diagnosi basata sulla rilevazione dell'antigene urinario, la determinazione degli anticorpi e la PCR sulle secrezioni respiratorie).

Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate

Il Registro Nazionale della MCJ e sindromi correlate è stato istituito nel 1993 presso l'ISS per attuare la sorveglianza delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) dell'uomo su tutto il territorio nazionale. Le EST sono causate da agenti trasmissibili che determinano nell'ospite una patologia neurologica progressiva e rapidamente fatale con un periodo d'incubazione che varia da alcuni mesi a diversi anni. La sorveglianza di queste patologie è particolarmente impegnativa, perché la diagnosi di certezza si può ottenere solo con l'esame istologico e immunostochimico sul tessuto cerebrale dei soggetti affetti. Fondamentale per questa attività di sorveglianza è stata quindi la definizione di caso che si basa sulla distinzione eziopatogenetica (sporadici, genetici, iatrogeni e variante MCJ) e su vari gradi di accuratezza diagnostica (MCJ certa, diagnosi confermata all'esame neuropatologico; MCJ probabile, diagnosi basata su segni clinici, tipico elettroencefalogramma e presenza della proteina 14-3-3 nel liquido cefalorachidiano; MCJ possibile, diagnosi basata su segni clinici, durata della malattia inferiore a 24 mesi, senza elettroencefalogramma tipico o presenza della proteina 14-3-3 nel liquido cefalorachidiano). Il network di sorveglianza per queste patologie per monitorare eventuali variazioni delle caratteristiche cliniche e epidemiologiche delle EST in relazione alla Encefalopatia Spongiforme del Bovino (*Bovine Spongiform Encephalopathy*, BSE) è attivo in tutti i Paesi dell'UE, Svizzera, Australia e Canada. Questa attività di sorveglianza ha permesso di individuare e descrivere nel 1996 per la prima volta la variante MCJ in Gran Bretagna, causata dall'esposizione per via alimentare a tessuti di animali affetti da BSE. In seguito la

variante MCJ è stata individuata in altri Paesi europei, compresa l'Italia (primo caso notificato al Registro nel 2001).

Il Registro della MCJ raccoglie tutti i pazienti sospetti di EST dell'uomo: MCJ sporadica (sMCJ), MCJ iatrogena (iMCJ), variante MCJ (vMCJ) e TSE genetiche (MCJ genetica, gMCJ; sindrome di Gerstmann-Sträussler-Scheinker, GSS; insonnia fatale familiare, IFF).

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

Gli obiettivi della sorveglianza sono:

- identificare tempestivamente i casi di variante MCJ;
- stimare l'incidenza della MCJ e delle sindromi correlate;
- contribuire ad identificare cambiamenti nei modelli di propagazione per sviluppare l'impiego di azioni preventive appropriate e la messa in atto di idonee misure di controllo;
- raccogliere informazioni su eventuali fattori di rischio, inclusi quelli occupazionali;
- 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'UE 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 *Gazzetta Ufficiale* n. 75 del 31/3/2003.

Resoconto attività 2014

Nel 2014 sono state svolte le seguenti attività:

- sono state raccolte 245 nuove segnalazioni di casi con sospetto di MCJ. Per tutte le 245 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'UE; periodicamente i consulenti clinici del Registro hanno inoltre aggiornato i casi in base al decorso clinico, le indagini strumentali, biochimiche, genetiche e neuropatologiche eventualmente effettuate;
- la classifica clinica delle 245 nuove segnalazioni: MCJ certa in 38 casi, MCJ probabile in 82 casi, MCJ possibile in 19 casi, casi genetici in 7 casi, altra diagnosi in 99 casi;
- sono stati visitati personalmente dal neurologo del registro, secondo un protocollo clinico standardizzato, 16 nuovi casi sospetti ed è stato somministrato ai pazienti o a i loro parenti un questionario epidemiologico che riguarda fattori di rischio e anamnesi familiare;

- dieci dei 245 casi segnalati sono stati i pazienti di età inferiore a 50 anni: un caso di CJD certa, due casi genetici, due casi MCJ probabile sporadica e cinque casi con altra diagnosi clinica o in osservazione (un caso di encefalopatia da HIV, un caso di sospetta encefalite paraneoplastica o autoimmune, un caso di sospetta encefalopatia post-ipossica o da ipoperfusione in corso di shock anafilattico, un caso di cui è in corso l'esame anatomo-patologico e un caso in osservazione); uno dei dieci casi è stato visitato dal neurologo del Registro;
- sono stati visionati i tracciati elettroencefalografici in 77 casi segnalati;
- sono state richieste e/o visionate le immagini di Risonanza Magnetica Nucleare di 17 casi segnalati;
- sono state coordinate tutte le attività inerenti il trasporto di materiale biologico potenzialmente infetto per i riscontri autoptici in 16 casi sospetti di MCJ;
- sono state effettuate sui casi sporadici anche gli esami su materiale cerebrale congelato per la caratterizzazione all'immunoblot della proteina patologica PrPTSE (typing) secondo la classificazione molecolare proposta da Parchi e collaboratori;
- si è proceduto alla valutazione dei casi segnalati in base alla clinica, agli esami strumentali e di laboratorio secondo i criteri adottati in ambito europeo e quindi alla loro classificazione definitiva;
- si è provveduto all'aggiornamento mensile dei decessi per MCJ sul sito web del registro della MCJ dell'ISS (<http://www.iss.it/rncj/index.php>) e all'aggiornamento trimestrale dei decessi per MCJ sul sito web della sorveglianza europea (<http://www.eurocjd.ed.ac.uk/>);
- sono stati segnalati al Centro Nazionale Sangue due casi di donatori segnalati al Registro con sospetto di MCJ per informazioni sull'utilizzo del sangue e successiva comunicazione all'AIFA;
- si è provveduto all'elaborazione dei dati di mortalità della MCJ e sindromi correlate negli anni 1993-2014;
- sono stati elaborati due pareri per il CNS che ha richiesto la classificazione dei casi con sospetto di MCJ che risultano donatori di sangue;
- sono stati elaborati 7 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, *Gazzetta Ufficiale* n. 75, 31/3/2003;
- sono stati richiesti ed effettuati 101 esami su liquor e 91 esami su sangue dei casi segnalati al Registro con sospetto di MCJ;
- la collaborazione per la standardizzazione dei test diagnostici sul liquido cefalo-rachidiano è continuata anche nel 2014;
- si è continuata la collaborazione con centri italiani ed europei per la messa a punto del test RT-QuIC per la ricerca della proteina patologica PrP nel liquor con l'esecuzione del primo ring trial coordinato dall'Università di Edimburgo;
- si è continuata la collaborazione con l'Università di Verona e l'ospedale Maria Vittoria di Torino per la messa a punto del test RT-QuIC per la ricerca della proteina patologica PrP sul brushing della mucosa olfattoria. Sono stati eseguiti e analizzati nove brushing della mucosa olfattoria dal nostro laboratorio.

Attività programmata 2015

Durante il 2015 verranno portate avanti tutte le attività in corso nel 2014. In particolare si procederà al follow-up dei casi segnalati negli anni precedenti e all'inquadramento diagnostico dei nuovi casi che saranno segnalati nel corso del 2015. Per la messa a punto di nuovi test

diagnostici sarà invece incrementata l'attività che riguarda la messa a punto del test RT-QuIC per la ricerca della proteina patologica PrP sul *brushing* della mucosa olfattoria, e avviata la messa a punto del test RT-QuIC per la ricerca della proteina patologica PrP sulle urine in collaborazione con l'Università di Cagliari e sul plasma.

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), denominato anche Centro Operativo Adempimenti Legge 40/2004 svolge diverse attività:

- raccoglie in maniera centralizzata i dati relativi alle coppie che accedono alle tecniche di PMA e ai trattamenti effettuati per valutare l'efficacia la sicurezza e gli esiti delle tecniche medesime;
- censisce i centri di PMA presenti sul territorio nazionale raccogliendone dati identificativi, descrittivi, tecnici, strutturali e organizzativi;
- censisce gli embrioni prodotti e crioconservati presenti nei centri di PMA;
- raccoglie i dati relativi alle autorizzazioni regionali sui requisiti tecnici organizzativi dei centri; e alle loro eventuali sospensioni o revoche da parte delle Regioni;
- aggiorna e monitorizza il sito web del Registro situato all'interno del portale dell'ISS dove sono raccolti i dati in forma aggregata e dove vi è una pagina dedicata ai cittadini con contenuti specifici sulle tematiche riproduttive, sulle tecniche di PMA e sui principali eventi scientifici nazionali e internazionali che riguardano le tematiche in oggetto;
- esegue studi di follow-up a lungo termine sui nati da tali tecniche per valutarne lo stato di salute e il benessere;
- collabora costantemente con gli osservatori epidemiologici regionali per raccogliere e diffondere le informazioni per garantire la trasparenza e la pubblicità delle tecniche di procreazione medicalmente assistita e dei risultati conseguiti;
- fornisce pareri tecnici e risposte ad interrogazioni parlamentari inerenti la PMA; fornisce notizie alle Autorità preposte ai Controlli sulla documentazione di attività dei centri PMA per svolgere adeguatamente le azioni ispettive predisposte;
- si interfaccia e coordina con le società scientifiche raccogliendone le istanze, le informazioni, i suggerimenti, le proposte per poter implementare, migliorare e aggiornare le informazioni raccolte con il sistema di raccolta dati;
- promuove campagne di informazione per la prevenzione dell'infertilità e per la preservazione della fertilità e della salute riproduttiva in collaborazione con le società scientifiche, le Regioni e gli Istituti universitari, IRCCS e le aziende ospedaliere;
- stila report e invia i dati italiani allo *European IVF Monitoring consortium* (EIM), che raccoglie i dati dei Registri di altri 36 Paesi europei; e tramite quest'ultimo all'*International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies* (ICMART) ai fini dello scambio di dati anonimi anche aggregati, anche mediante l'utilizzo di strumenti elettronici;

- organizza incontri con esperti nazionali e internazionali per validare e eventualmente implementare i dati annualmente raccolti ed elaborati riguardanti le tecniche di PMA;
- redige e invia entro il 28 febbraio di ogni anno la relazione annuale per il Ministro della Salute sull'attività delle strutture autorizzate, con particolare riferimento alla valutazione epidemiologica delle tecniche e degli interventi effettuati; che permette al Ministro della Salute di relazionare al Parlamento entro il 30 giugno di ciascun anno.
- nell'ambito delle azioni di promozione della fertilità e prevenzione della infertilità organizza e realizza corsi di formazione ECM per medici chirurghi, psicologi, biologi, ostetriche in collaborazione con le Regioni e Istituti universitari/IRCCS/aziende ospedaliere che offrono percorsi dedicati/integrati per la preservazione della fertilità nei pazienti oncologici, con l'obiettivo della formazione di sistemi di rete per l'assistenza globale.

Resoconto attività 2014

Attività in ambiti istituzionali

- Aggiornamento costante delle liste dei centri autorizzati dalle regioni e dei recapiti dei centri autorizzati e della documentazione autorizzativa;
- analisi e valutazione dei dati sull'applicazione delle tecniche di PMA, degli embrioni formati e dei nati a seguito di tali tecniche relativa all'anno 2012;
- la raccolta dati è stata eseguita attraverso il sito web del Registro Nazionale, www.iss.it/rpma, attraverso l'area riservata per i centri autorizzati e registrati;
- preparazione entro il 28 febbraio della relazione al Ministro della Salute. Implementazione delle variabili per la raccolta dei dati relativa all'anno 2013;
- predisposizione di schede per la raccolta dati relativa all'importazione e all'esportazione di gameti ed embrioni (DM del 10/10/2012 "Modalità per l'esportazione o l'importazione di tessuti, cellule e cellule riproduttive umani destinati ad applicazioni sull'uomo" *Gazzetta Ufficiale* del 18/10/2013);
- risposte ad interrogazioni parlamentari e a pareri tecnici richiesti dalla Guardia di Finanza.

Attività di comunicazione

- Aggiornamento continuo e implementazione dei contenuti scientifici e divulgativi del sito web www.iss.it/rpma;
- implementazione e diffusione delle schede dati e dei profili di caratterizzazione dei centri attraverso il sito web del Registro www.iss.it/rpma;
- partecipazione a numerosi convegni scientifici nazionali con relazioni sull'attività del Registro Nazionale della PMA;
- partecipazione attraverso l'invio di lavori scientifici a convegni internazionali rivolti alla PMA.

Attività di formazione

- Realizzazione di tre corsi ECM per medici chirurghi, psicologi, biologi, ostetriche "Corso di formazione per la preservazione della fertilità nelle pazienti oncologiche" in collaborazione rispettivamente con l'Istituto Nazionale dei Tumori di Aviano, la Fondazione di Ricerche e Studi Ginecologici Eva Candela Onlus di Palermo e con l'AO S.G. Moscati di Avellino.

Attività di ricerca

- Riunioni con andrologi e ginecologi per l'aggiornamento e l'implementazione delle variabili presenti nella scheda di raccolta dati del Registro, riguardo alla introduzione dei cicli di PMA con donazione di gameti;

- Censimento dei centri italiani che offrono percorsi dedicati/integrati per la preservazione della fertilità delle pazienti oncologiche. Identificazione delle attività di crioconservazione di gameti femminili (ovociti) e di crioconservazione di tessuto ovarico;
- Gestione e monitoraggio del progetto di ricerca “Sterilità, disfunzione sessuale e complicanze endocrino-metaboliche in uomini e donne affetti da patologie oncologiche ed ematologiche: monitoraggio e trattamento a breve e lungo termine”;
- Collaborazione al “Progetto Salute e Benessere Dei Giovani”, con la consulenza scientifica di risposta alle domande sulle problematiche inerenti l’affettività e la sessualità dei giovani utenti, tramite lo strumento web del sito www.chiediloqui.it e consulenza on-line con disponibilità chat settimanale;
- Implementazione e aggiornamento dei contenuti scientifici dell’area “Affettività e sessualità” del sito web www.chiediloqui.it.

Attività programmata 2015

Attività in ambiti istituzionali

- Raccolta dati sui trattamenti di PMA relativa all’anno 2014.
- Valutazione delle nuove variabili alla luce dei risultati ottenuti dalla raccolta dati relativa all’anno 2013.
- Implementazione delle variabili riferite ai cicli effettuati con donazione di gameti a seguito Sentenza Corte Costituzionale n. 162/2014 (*Gazzetta Ufficiale Serie Speciale* n. 26 del 18/6/2014) “Giudizio di legittimità costituzionale in via incidentale. Procreazione medicalmente assistita – Divieto di ricorrere alla fecondazione medicalmente assistita di tipo eterologo” nelle schede di raccolta dati del Registro.
- Riunione con esperti nazionali di PMA per la preparazione della relazione al Ministro della Salute.
- Preparazione della relazione al Ministro della Salute.
- Visita di audit e monitoraggio per valutazione delle procedure di raccolta e analisi dei dati, da parte del prof. Karl Nygren, ex chairman dell’EIM (*European IVF Monitoring Consortium*), il registro europeo della PMA.
- Preparazione dei dati per l’EIM e l’ICMART.
- Implementazione delle variabili per la raccolta dei dati relativa all’anno 2014.
- Aggiornamento costante delle liste dei centri autorizzati dalle Regioni e dei recapiti dei centri autorizzati e documentazione autorizzativa.
- Inoltre per la futura raccolta dati su ciclo singolo di trattamento messa a punto di 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.

Attività di formazione

- Organizzazione e realizzazione di corsi ECM per medici chirurghi, psicologi, biologi, ostetriche “Corso di formazione per la preservazione della fertilità nelle pazienti oncologiche” da realizzare in collaborazione le Regioni e con istituti universitari/IRCCS/aziende ospedaliere che offrono percorsi dedicati/integrati per la Preservazione fertilità nelle pazienti oncologiche.

Attività di comunicazione

- Incontri con i Referenti Regionali della PMA per implementare la diffusione e promozione delle informazioni presenti nella scheda profilo del centro di PMA tramite la realizzazione di opuscoli per ogni Regione.

Attività di ricerca

- Aggiornamento del censimento dei centri italiani che offrono percorsi dedicati/integrati per la preservazione della fertilità delle pazienti oncologiche.
- Organizzazione di un workshop con oncologi e medici della riproduzione per l'elaborazione del consenso informato per il trattamento di pazienti oncologici.
- Collaborazione al "Progetto istituzione biobanca del tessuto ovarico e cellule germinali per giovani donne affette da neoplasia o malattie croniche degenerative a rischio di insufficienza ovarica iatrogena" finanziato dalla Regione Campania.
- Prosecuzione del progetto di ricerca "Progetto Salute e Benessere dei Giovani".

Registro nazionale gemelli

Il Registro Nazionale Gemelli (RNG), attivo presso il CNESPS e gestito dal Reparto di Epidemiologia Genetica, è uno strumento di ricerca dell'ISS, finanziato dal Ministero della Salute nel 2000. Attraverso l'osservazione e lo studio di popolazioni gemellari consente di stimare il ruolo che fattori ereditari e ambientali svolgono nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali, oppure, più generalmente, nell'espressione fenotipica di caratteri complessi, normali e/o patologici.

Il metodo gemellare si basa sull'acquisizione di informazioni gradualmente più approfondite e sull'utilizzo di metodi progressivamente più complessi.

Il confronto statistico tra le correlazioni o le concordanze rispetto a un determinato carattere tra coppie di gemelli monozigoti (MZ) e dizigoti (DZ) permette di verificare se l'aggregazione familiare è il risultato di esposizioni ambientali condivise o di un comune background genetico, consentendo quindi di stimarne "l'ereditabilità".

È possibile inoltre investigare l'origine della co-morbilità tra più patologie, e stabilire se in quale misura tale co-morbilità abbia origine da fattori genetici oppure ambientali condivisi dalle patologie in studio. Per questo scopo, il confronto tra gemelli MZ e DZ si avvale della correlazione (cosiddetta *cross-twin/cross-trait*) tra una patologia osservata in uno dei due gemelli della coppia e un'altra patologia nell'altro gemello della coppia; se tale correlazione è maggiore nei MZ rispetto ai DZ, ciò indica l'esistenza di una base genetica comune alle due patologie (correlazione genetica), che ne può spiegare almeno in parte la co-occorrenza nell'individuo.

Il confronto poi delle modificazioni epigenetiche tra gemelli MZ discordanti per carattere (o patologia) costituisce la nuova frontiera della ricerca genetica, permettendo di individuare differenti profili di espressione genica all'interno della coppia, possibilmente responsabili delle differenze fenotipiche, e suggerendo il ruolo specifico della struttura, e non della sequenza, dei segmenti di DNA a confronto.

Altre applicazioni del metodo dei gemelli, più interessanti e promettenti in termini di sanità pubblica, sono quelle basate sulle interazioni di tipo geni-ambiente, in cui è possibile identificare esposizioni ambientali (es. stili di vita) in grado di modificare l'ereditabilità di una determinata caratteristica.

L'RNG arruola coppie di gemelli volontari ed è accessibile a gruppi di ricerca istituzionali che intendano valutare il peso relativo di fattori ambientali, comportamentali e genetici nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali.

L'RNG viene costantemente aggiornato utilizzando varie fonti anagrafiche. Le coppie di gemelli vengono selezionate per la partecipazione a specifici progetti in base al loro anno di nascita o alla loro residenza e contattati direttamente dall'RNG. Possono iscriversi al registro tutti i gemelli, di qualsiasi età, sia MZ che DZ, dello stesso sesso o di sesso opposto. Una volta firmato il consenso, si autorizza l'RNG a inserire in un archivio elettronico le informazioni richieste nel questionario e ad elaborarle per la ricerca scientifica. In questo modo gli iscritti (circa 26.000 a fine 2014) possono essere ricontattati per partecipare a nuovi studi. In caso di partecipazione a studi specifici, può essere richiesto di sottoporsi a visite mediche gratuite o a prelievi (di sangue o di saliva) per l'esame del DNA.

Nell'ottica di sfruttare le potenzialità del registro, non solo per la ricerca eziologica, è stato avviato un arruolamento sistematico dei gemelli residenti nei comuni del Friuli-Venezia Giulia con più di 8.000 abitanti. Circa 3.500 coppie di gemelli di tutte le età, individuate attraverso le anagrafi comunali, sono state contattate per partecipare al registro e costituire una coorte da seguire longitudinalmente per indagini sociosanitarie. Oltre al consenso per il trattamento dei dati forniti direttamente dai gemelli, è stata richiesta ai partecipanti una precisa autorizzazione per il linkage ai loro dati sanitari correnti gestiti dalla regione. In questo modo, nel pieno rispetto della normativa vigente, si potrà accedere ad alcuni dati dei certificati di assistenza al parto, delle dimissioni ospedaliere, delle prescrizioni farmaceutiche, degli accessi al pronto soccorso. Potendo disporre del consenso individuale al trattamento dei dati i) autoriferiti, ii) rilevati direttamente in *examination survey* e iii) provenienti da fonti sanitarie correnti, la popolazione gemellare afferente all'RNG potrebbe costituire una "popolazione sentinella", osservatorio per la valutazione dei bisogni sociosanitari della popolazione generale.

La costituzione dell'RNG ha consentito la partecipazione al network dei registri europei dei gemelli (*GenomEUtwin*), nucleo iniziale di un network globale *in fieri* (*International Network of Twin Registries*) finanziato dall'NIH.

L'RNG ha stabilito una fitta rete di collaborazioni con clinici italiani che operano in vari settori della salute. Al percorso scientifico avviato con i colleghi neurologi dell'Università Sapienza di Roma si sono affiancati negli anni numerosi altri specialisti (immunologi, endocrinologi, cardiologi, psichiatri) che hanno riconosciuto nel registro uno strumento importante di ricerca.

Non secondarie sono le collaborazioni che l'RNG mantiene con altri gruppi di ricerca dell'ISS, afferenti sia all'area dell'epidemiologia che della ricerca di base.

L'RNG dispone di una banca di materiale biologico che prevede la raccolta organizzata di campioni di sangue e/o di saliva e di informazioni sullo stato di salute e sugli stili di vita di gemelli donatori volontari. La costituzione della banca biologica è avvenuta nel rispetto delle raccomandazioni etiche contemplate a livello nazionale e internazionale, nonché delle disposizioni legali previste dalla normativa italiana: *in primis*, il DL.vo 196/2003 e la recente "Autorizzazione al Trattamento dei Dati Genetici" emessa dall'Autorità Garante del Trattamento Dati Personali nel giugno 2011.

L'attività dell'RNG è contemplata nella scheda n. 4 del Regolamento ISS denominata "Attività di ricerca scientifica" e descritta in sintesi sia per le finalità, sia per i flussi informativi di acquisizione dati personali dalle Anagrafi italiane. Nel rispetto del principio di pertinenza e non eccedenza, l'RNG adotta le misure tecniche per la definizione del/i campione/i di studio, per la messa in sicurezza degli archivi (art. 31 e seguenti del DL.vo 196/2003 e art. 15 Codice Deontologico) e pubblicizza lo svolgimento degli studi sul proprio sito istituzionale www.iss.it/gemelli. L'acquisizione di dati sensibili (art. 4 c. d, DL.vo 196/2003) avviene

direttamente presso quei soggetti che effettivamente scelgono di entrare nello studio, dietro regolare procedura informativa (art. 13 DL.vo 196/2003) e sottoscrizione di un consenso informato redatto a norma di legge (art. 20, 26, 107, 110 DL.vo 196/2003).

Resoconto attività 2014

Determinanti del benessere psicologico, del comportamento e della salute mentale

Continua l'attività di ricerca sul benessere psicologico e sulla sua correlazione con specifici parametri biologici e outcome di salute. In Friuli-Venezia Giulia è stato ultimato il reclutamento dei gemelli per lo studio sull'interazione tra fattori genetici ed eventi psico-sociali stressanti nell'insorgenza delle psicosi. Sono stati pubblicati due studi sulle relazioni tra la personalità e tratti schizofrenici e autistici. Sono state condotte analisi preliminari sul peso della componente genetica e di quella ambientale dell'empatia misurata tramite la scala *Empathy Quotient* (EQ, Baron-Cohen) e sull'associazione tra empatia e attitudine alla donazione di campioni biologici per scopi di ricerca.

Allergie

Sono state prodotte e pubblicate per la prima volta le stime meta-analitiche delle componenti genetica e ambientale della sclerosi multipla. Proseguono gli studi dell'RNG sull'eziologia dei disturbi respiratori e allergici, con particolare riferimento all'asma e alla rinite. In particolare, è stata completata l'analisi dei dati sull'asma e sulla rinite allergica sia da pollini che da cause diverse dal polline.

Neonatologia/Pediatria

Si è conclusa la fase di analisi dati epidemiologici e genetici di uno studio volto a stimare l'interazione gene-ambiente nella probabilità di avere una gravidanza gemellare in seguito ad assunzione di acido folico in epoca pre-concezionale. Continua lo studio di follow-up di gemelli arruolati alla nascita (studio MUBICOS) con circa 360 coppie arruolate e i dati relativi al FU per circa un terzo di queste. Durante il 2014 si è proceduto ad una sistematizzazione dei database e dei campioni biologici. Sono stati analizzati e sottoposti per la pubblicazione i dati sulle infezioni respiratorie precoci, stimato l'effetto che l'esposizione al fumo passivo nei primi 2 anni di vita ha sul peso relativo di geni e ambiente nello sviluppo di queste patologie.

Biobanking. Privacy e etica della ricerca

Nel 2014 è stata effettuata l'analisi e pubblicati i risultati di una indagine CAP condotta negli anni 2012-13 su 5000 potenziali donatori dell'RNG su *endpoint* quali: preferenze rispetto al consenso informato, opinioni rispetto alla tutela dei dati personali e dei campioni, accesso ai dati sanitari senza uno specifico consenso e impatto della normativa privacy sulle attività di ricerca epidemiologica, attitudine alla donazione per la ricerca. Ulteriori dati sulla conoscenza delle biobanche e sui concerns dei potenziali donatori relativamente a comunicazione dei risultati, uso dei campioni, benefit della ricerca, ecc. sono stati analizzati e sono in corso di pubblicazione.

Invecchiamento

Sono state completate le analisi dello studio sull'aterosclerosi e pubblicati alcuni risultati su riviste internazionali a medio/alto impact factor. È stato possibile confermare il ruolo determinante dell'età nello sviluppo di tratti aterosclerotici e definire che i fattori genetici hanno un effetto moderato sui tratti esaminati, il contributo delle esperienze e abitudini condivise dai gemelli è marginale, la componente ambientale non condivisa spiega una porzione non trascurabile della variabilità dei fenotipi studiati. Durante il 2014 è terminata la seconda fase

dello studio, per cui coloro che hanno partecipato nel 2009 sono stati sottoposti nuovamente a visite ed esami ecografici.

Comunicazione

È stata avviata una campagna di informazione a livello nazionale per ampliare la conoscenza delle attività svolte dall'RNG e per promuovere la partecipazione attiva dei gemelli. È stato realizzato uno spot pubblicitario e costruita una pagina fan dell'RNG sul social network Facebook.

Attività programmata 2015

Determinanti del benessere psicologico, del comportamento e della salute mentale

Si concluderà il reclutamento dei gemelli per lo studio sulle psicosi. Saranno identificate coppie di gemelli discordanti per rischio di psicosi, alle quali verrà chiesto di sottoporsi a indagini cliniche. Saranno inviati per la pubblicazione gli articoli sull'associazione del benessere psicologico sia con il rischio cardiovascolare e aterosclerotico, sia con la qualità del sonno. Utilizzando un campione di gemelli di età compresa tra i 14 e i 18 anni, verranno studiate le associazioni tra benessere psicologico, abitudini al sonno, stato di salute e uso o abuso di alcolici o fumo/droghe.

Malattie autoimmuni

Nel 2015 prenderà il via uno studio in collaborazione con l'IRCCS Humanitas di Rozzano (MI). Il progetto si propone di studiare gli aspetti clinici e biologici dei gemelli affetti da psoriasi e artrite psoriasica e dei loro co-gemelli con o senza la malattia, con lo scopo di identificare dei marcatori per la diagnosi precoce.

Neonatologia/Pediatria

Nell'ambito dello studio MUBICOS verrà implementato il progetto "Velocità di crescita nel primo anno di vita e wheezing a 3 anni: *nature or nurture?*" finanziato dalla fondazione Chiesi. Il questionario verrà somministrato alle famiglie in due modalità a loro scelta: online o su carta per posta ordinaria. Verranno infine analizzati i campioni di DNA di gemelli per la stima della zigosità per le coppie ancora mancanti.

Invecchiamento

Nel 2014 hanno partecipato allo studio sull'aterosclerosi 321 gemelli. I dati raccolti durante la visita e le indagini ecografiche, insieme alle informazioni raccolte tramite questionari, verranno analizzati secondo tre strategie: i) utilizzando le informazioni raccolte nel 2009 e nel 2014 sullo stesso campione di gemelli si potrà valutare se il contributo dei geni e dell'ambiente nello spiegare alcuni tratti varia nel tempo; ii) utilizzando le nuove determinazioni raccolte nel 2014 (massa ventricolare sinistra, ispessimenti e placche a livello delle arterie femorali) si stimerà il ruolo della componente genetica e ambientale nella variabilità di questi tratti; iii) sfruttando la collaborazione con alcuni ricercatori della *Semmelweis University* di Budapest sarà possibile unire il database italiano a quello ungherese e realizzare analisi multivariate trasversali e longitudinali.

Comportamento pro-sociale e salute pubblica

Si intende approfondire l'analisi relativa all'indagine sull'empatia come tratto importante per la salute del singolo e dei gruppi (famiglia, lavoro, società). Con il metodo gemellare è infatti possibile contribuire a quegli studi che indagano il ruolo, tutt'ora controverso, dei fattori ambientali (sia condivisi che individuali) e genetici nell'espressione del tratto.

In collaborazione con la SISSA, verranno indagati su un campione di gemelli MZ e DZ triestini meccanismi cerebrali coinvolti nel pregiudizio, e analizzate le interazioni tra fattori comportamentali, fisiologici e neurologici.

Test genetici

Si intende avviare un nuovo filone di ricerca nel settore dei test genetici, sul significato e il valore conoscitivo dei test, e quindi sull'impatto etico e sociale della comunicazione dei risultati dei test oltre che sulla valutazione economica con modelli di HTA di tali test.

Comunicazione

Verrà diffuso lo spot dell'RNG e saranno creati i depliant con il richiamo del logo/slogan pubblicitario da inviare a tutte le strutture dell'SSN per l'affissione nelle sale d'attesa. Saranno organizzati dei flashmob sul territorio nazionale con i gemelli iscritti per sensibilizzare la popolazione alla ricerca scientifica.

Registro nazionale malattie rare

Il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR), istituito con l'art. 3 del DM 279/2001, è lo strumento principale di sorveglianza delle Malattie Rare (MR) su scala nazionale in grado di fornire informazioni utili alla programmazione sanitaria e al miglioramento della governance della Rete nazionale, sia a livello nazionale sia a livello regionale.

L'RNMR è stato istituito all'ISS nel 2001 (in attuazione dell'articolo 3 del DM 279/2001 "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b), del DL.vo 29 aprile 1998, n. 124").

L'RNMR è uno strumento scientifico-istituzionale con importanti potenzialità, in grado di fornire informazioni utili al miglioramento della governance della Rete del Registro sia a livello nazionale che regionale. La sua gestione ottimale, pertanto, può avere forti ricadute anche sulle capacità assistenziali dell'intero sistema.

Il Registro ha come obiettivo generale di effettuare la sorveglianza delle malattie rare e di supportare la programmazione nazionale e regionale degli interventi per i soggetti affetti da malattie rare (art. 3). Il Registro mira infatti a ottenere informazioni epidemiologiche (in primo luogo il numero di casi di una determinata malattia rara e la relativa distribuzione sul territorio nazionale), utili a definire le dimensioni del problema; si tratta, inoltre, di uno strumento utile per stimare il ritardo diagnostico e la migrazione sanitaria dei pazienti, per supportare la ricerca clinica e promuovere il confronto tra operatori sanitari per la definizione di criteri diagnostici.

L'attività dell'RNMR è iniziata nel 2001 e, per aumentare la copertura e l'efficienza della raccolta dei dati epidemiologici, il CNMR, a partire dall'inizio del 2006, ha realizzato modalità più idonee di raccolta dati, incluso un nuovo software; uno strumento che può essere utilizzato sia dai singoli presidi/centri abilitati alla diagnosi e al trattamento dei pazienti affetti da malattie rare, sia dai Responsabili dei Centri di Coordinamento Regionale che si occupano del monitoraggio e del coordinamento delle attività relative al Registro e fanno da tramite tra il CNMR e i singoli presidi/centri.

Il software è stato sviluppato su piattaforma web, di semplice utilizzo, realizzato rispettando gli standard di sicurezza e di riservatezza per il trattamento dei dati sensibili.

Il CNMR mette a disposizione il software gratuitamente sia alle Regioni che non hanno ancora attivato un proprio Registro Regionale, sia a quelle che ne sono già in possesso.

Il software permette all'RNMR di ricevere i dati da ciascun Responsabile del Centro di Coordinamento per la raccolta dei dati epidemiologici.

Con tutte le Regioni è stato condiviso e concordato, all'interno dell'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007, un elenco di variabili obbligatorie (data set minimo) da inviare all'RNMR. Il data set minimo prevede campi obbligatori sia per la parte anagrafica di arruolamento del paziente, sia per la parte relativa alla patologia.

L'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007 ha stabilito anche che le Regioni avevano l'impegno di attivare registri regionali o interregionali sulle malattie rare entro il 31 marzo 2008 e di garantire il collegamento con l'RNMR.

Infine, il registro ha permesso la realizzazione e lo sviluppo di una rete di collaborazione per iniziative multidisciplinari che vede coinvolte le differenti realtà che operano nel campo delle malattie rare e che comprendono oltre alla comunità scientifica, gli operatori socio-sanitari, le associazioni dei pazienti e dei familiari. In particolare sono state sviluppate collaborazioni con i registri dei difetti congeniti regionali e con le Associazioni di Pazienti e loro familiari.

Resoconto attività 2014

Nel corso del 2014, sono state realizzate le seguenti attività:

- Aggiornamento tecnologico della struttura informatica dell'RNMR come supporto alle attività di ricerca in particolare supporto allo sviluppo dei registri di patologia specifica.
- Attività di divulgazione:
 - comunicazioni orali:
 - o La Rete e Registro Nazionale Malattie Rare. Le malattie rare in Abruzzo. 1ª edizione. 1 marzo 2014, Università degli studi G. d'Annunzio, Chieti.
 - o *National and European politics for rare diseases*. 8th International Meeting Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. 4-5 aprile 2014, Genova.
 - o Esplorando il registro nazionale delle malattie rare. Determinazione rara. 7-8 marzo 2014, ISS, Roma.
 - o The Italian RD registry. EPIRARE Workshop. EPIRARE Workshop, 4-5 marzo 2014, ISS, Roma.
 - o Tumori rari in Italia: sorveglianza e valutazione dell'accesso a diagnosi e trattamento, 9 giugno 2014, Ministero della Salute, Roma.
 - o Il Registro delle Malattie Rare. Malattie Rare ed Ereditarie in Nefrologia. I Incontro. Dalla Ricerca all'ambulatorio, 29 novembre 2014, Ospedale Sandro Pertini, Roma.
 - pubblicazioni.
- Integrazione dei dati del RNMR con i flussi amministrativi correnti. In particolare l'RNMR partecipa alle attività del PSN 2014-2016 come studio progettuale (STU) e queste attività prevedono l'integrazione dei dati dell'RNMR con due flussi informativi: Indagine su Decessi e Cause di morte (Titolare: ISTAT) e Dimessi dagli istituti di cura pubblici e privati (Titolare: Ministero della Salute).
- Aggiornamento della classificazione delle patologie rare esentate dell'allegato 1 del DM 279/2001 con il sistema di classificazione ORPHANET.

Attività programmata 2015

Le attività previste nel 2015 sono le seguenti:

- Implementazione del sistema di codifica ORPHANET nei registri regionali/interregionali.
- Potenziamento della struttura informatica dell'RNMR e dei registri specifici di patologia.

- Implementazione del sistema di gestione di qualità dell'RNMR e dei registri regionali/interregionali.
- Miglioramento del sistema di governance del sistema di sorveglianza delle MR.
- Svolgimento di attività di formazione rivolti agli operatori sanitari coinvolti nelle attività di registri di popolazione e di patologia specifica.
- Partecipazione alle attività del PSN 2014-2016.
- Attività di collaborazione con l'Associazione dei Pazienti Malattie Rare per il potenziamento delle attività dell'RNMR.

Ricerca per la Salute Globale

Nel corso degli ultimi cinquant'anni la ricerca biomedica e il miglioramento delle condizioni di vita (es. in termini di accesso all'acqua potabile) ha condotto a una crescita straordinaria in termini di aspettativa e qualità della vita in quasi tutti i Paesi del Mondo. Purtroppo, questi benefici dello sviluppo e della medicina non sono stati equamente distribuiti, poiché persistono enormi disparità a livello globale, evidenziate dai parametri usati per il rilevamento dello stato di salute, tra cui la mortalità infantile, gli anni di vita senza gravi malattie e la speranza di vita alla nascita. Secondo la WHO, una bambina nata in Liberia nel 2008 ha un'aspettativa di vita di 55 anni, mentre una bambina nata in Italia può sperare di vivere 84 anni. I tassi di mortalità materna nelle nazioni in via di sviluppo sono di quasi 50 volte superiori rispetto a quelli dei Paesi industrializzati: 450 morti materne per 100.000 nati vivi, contro nove morti materne per 100.000 nati vivi, rispettivamente.

La Dichiarazione del Millennio delle Nazioni Unite, firmata nel 2000 da 189 Paesi, identifica otto Obiettivi di Sviluppo del Millennio (*Millennium Development Goals*, MDG) intesi allo sviluppo globale e all'eradicazione della povertà. Tre di questi otto MDG sono direttamente correlati alla salute: riduzione della mortalità infantile, miglioramento della salute materna, lotta contro HIV/AIDS, malaria e altre malattie. Gli MDG hanno sottolineato la portata e la complessità del lavoro necessario nel campo della salute globale ed hanno riconosciuto una nuova urgenza ad iniziative di carattere sanitario, a livello globale. Gli MDG sono interconnessi tra loro: avanzando verso il raggiungimento di uno degli obiettivi, si supporta anche il progresso degli altri.

Il conseguimento di un'equa distribuzione delle risorse sanitarie richiede la compartecipazione di numerosi fattori, tra cui gli aiuti internazionali, l'assistenza umanitaria e la ricerca sanitaria a livello globale. Oggi, nei Paesi in via di sviluppo vi sono almeno 20 milioni di persone che muoiono prematuramente (metà delle quali prima del compimento del quinto anno d'età), a causa della mancanza di accesso adeguato all'assistenza sanitaria di base. Si tratta di decessi provocati da malattie prevenibili o curabili. Le disparità, in campo sanitario, derivano dall'incapacità di alcuni Paesi di fornire assistenza sanitaria accessibile e dipendono in forte misura da una serie di cause, tra cui si ricordano la scarsa disponibilità e l'uso ridotto delle risorse nazionali per finanziare i sistemi sanitari, la precarietà delle strutture sanitarie, la mancanza di operatori sanitari preparati e l'accesso limitato ai farmaci. Oltre a questi fattori, la relazione finale della Commissione sui determinanti sociali della salute della WHO evidenzia altre cause alla base delle ampie disparità rilevabili in termini di salute, tra Paesi diversi come pure all'interno dei singoli Paesi: la scarsa nutrizione, l'acqua insalubre e la mancanza di servizi igienici sanitari di base, le pratiche sessuali a rischio, le condizioni di insalubrità di alloggi e ambienti di lavoro, la povertà, l'esclusione sociale (fattore questo di particolare rilievo per quanto riguarda le disparità subite dal genere femminile) e la scarsa istruzione sono le cause principali delle cattive condizioni di salute. Non c'è da sorprendersi, quindi, se le disparità in