

Rapporti ISTISAN 16/17

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

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

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

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

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

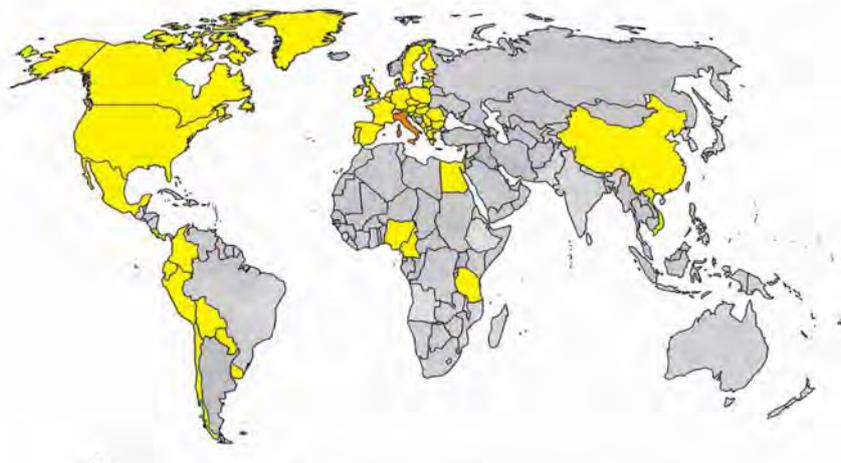


Figura 1. Paesi partner in collaborazioni internazionali

Rapporti ISTISAN 16/17

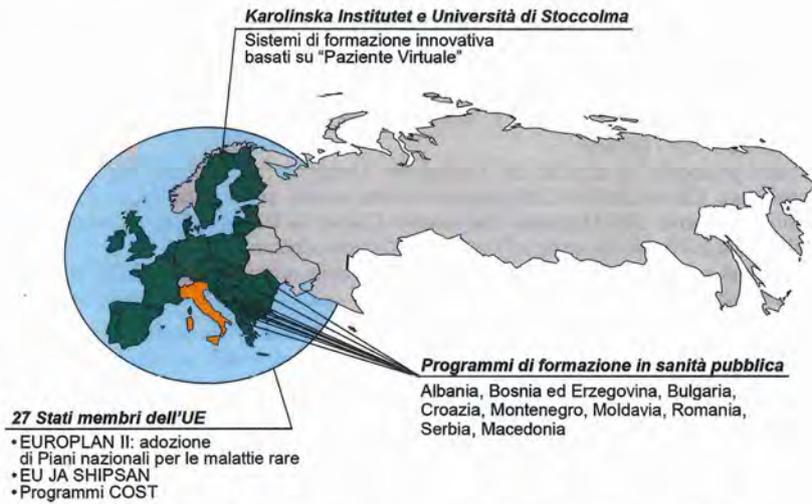


Figura 2. Paesi europei presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi

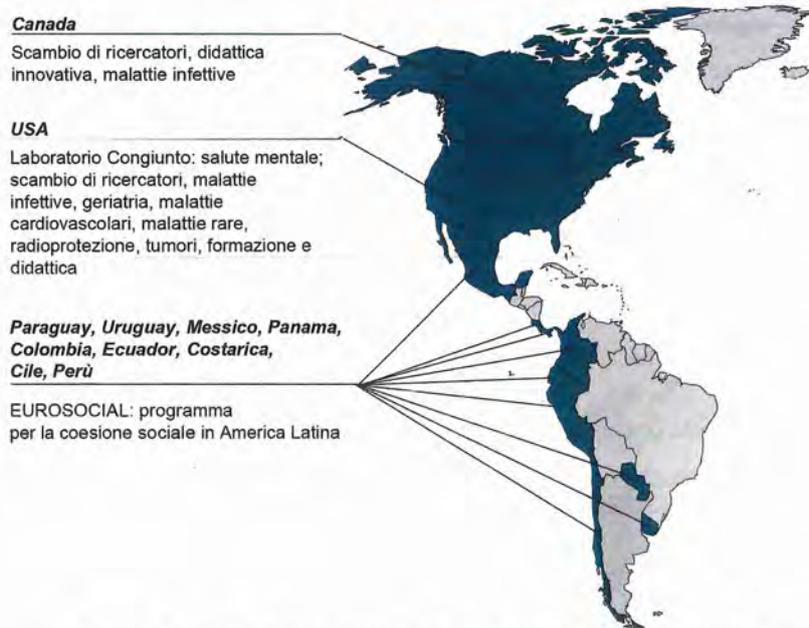


Figura 3. Paesi dell'America presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi

Rapporti ISTISAN 16/17



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

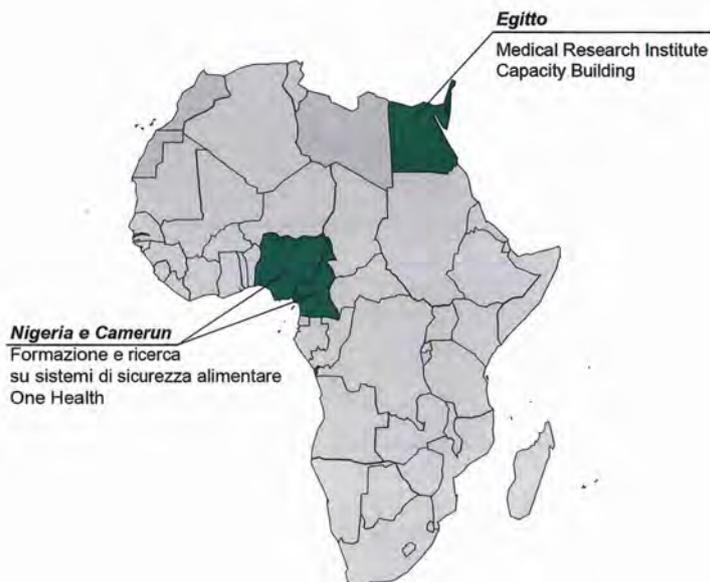


Figura 5. Paesi dell'Africa presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi

PAGINA BIANCA

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

PAGINA BIANCA

Rapporti ISTISAN 16/17

## DIPARTIMENTO DI AMBIENTE E CONNESSA PREVENZIONE PRIMARIA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Rapporti ISTISAN 16/17

## Resoconto attività 2015

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

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

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

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

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

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

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

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

Rapporti ISTISAN 16/17

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

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

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

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

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

Si sono svolte ulteriori ricerche sulla valutazione del potenziale tossico e genotossico *in vitro* delle nanoparticelle di TiO<sub>2</sub>, di Ag e Au e silice amorfa.

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

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

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

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

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

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

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

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

Rapporti ISTISAN 16/17

## Descrizione dei Reparti

### Reparto Ambiente e traumi

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

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

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

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

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

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

*Rapporti ISTISAN 16/17*

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

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

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

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

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

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

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

**Criticità:**

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

**Reparto Antiparassitari**

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

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

Rapporti ISTISAN 16/17

*Attività di ricerca*

L'attività di ricerca si esplica essenzialmente in:

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

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

*Attività istituzionale*

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

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

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

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

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

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

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

Punti di forza:

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

Criticità:

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

Rapporti ISTISAN 16/17

### Reparto Bioelementi e salute

Il Reparto svolge le seguenti attività:

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

#### Attività di ricerca

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

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

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

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

#### Attività istituzionale

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

#### Punti di forza:

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

#### Criticità:

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

Rapporti ISTISAN 16/17

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

### Reparto Cancerogenesi sperimentale e computazionale

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

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

#### Attività di ricerca

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

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

Rapporti ISTISAN 16/17

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

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

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

### Reparto Chimica tossicologica

Il Reparto svolge le seguenti attività:

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

#### Attività di ricerca

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