

- sono state coordinate tutte le attività inerenti il trasporto di materiale biologico potenzialmente infetto per i riscontri autoptici in 25 casi sospetti di MCJ;
- sono state effettuati 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/>);
- è stato segnalato al Centro Nazionale Sangue un caso di donatore segnalato al Registro con sospetto di MCJ per informazioni su l'utilizzo del sangue e successiva comunicazione all'AIFA;
- si è provveduto all'elaborazione dei dati di mortalità della MCJ e sindromi correlate negli anni 1993-2013;
- è stato elaborato un parere per il CNS che ha richiesto la classificazione dei casi con sospetto di MCJ che risultano donatori di sangue;
- sono stati elaborati 9 pareri per la richiesta di classificazione dei casi con sospetto di MCJ per il risarcimento previsto per i casi di variante MCJ previsto dal D.M. del 12 marzo 2003, GU n. 75 31-3-2003;
- sono stati richiesti ed effettuati 78 esami su liquor e 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 2013 con l'esecuzione con altri paesi europei del quarto "Ring-trial" coordinato dall'Università di Gottingen;
- 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;
- si è avviata 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.

Registro nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita, degli embrioni formati e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime

Il Registro Nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita, degli embrioni formati, e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime in ottemperanza al mandato della legge 40/2004 (art.11 e art 15), svolge diverse attività:

censisce i centri di PMA presenti sul territorio nazionale;

- censisce gli embrioni prodotti e crioconservati presenti;
- raccoglie i dati relativi alle autorizzazioni regionali sui requisiti tecnici organizzativi dei centri;
- raccoglie in maniera centralizzata i dati relativi alle coppie che accedono alle tecniche di PMA e ai trattamenti effettuati per valutare l'efficacia, la sicurezza e gli esiti delle tecniche medesime;
- esegue studi di follow up a lungo termine sui nati da tali tecniche per valutarne lo stato di salute e il benessere;
- promuove campagne di informazione per la prevenzione dell'infertilità e per la preservazione della fertilità e della salute riproduttiva.

La raccolta dati avviene attraverso l'utilizzo del sito web del Registro situato all'interno del portale dell'ISS dove sono raccolti i dati in forma aggregata.

Inoltre per la futura raccolta dati su ciclo singolo di trattamento è stato messo a punto un software di gestione dei dati relativi alle coppie con problemi di infertilità che facilita la raccolta nei Centri dei dati su record individuali. Sui dati raccolti vengono realizzate analisi a carattere epidemiologico, con continuità nel tempo, al fine di monitorare l'evoluzione del fenomeno e consentire il paragone con quanto avviene in altri Paesi.

La gestione del registro viene svolta in stretta collaborazione con le Regioni.

Redazione e invio entro il 28 febbraio 2013 della relazione annuale per il Ministro della Salute sull'attività delle strutture autorizzate, con particolare riferimento alla valutazione epidemiologica delle tecniche e degli interventi effettuati.

Redazione e invio dei dati italiani all'*European IVF Monitoring consortium* (EIM) e, tramite quest'ultimo, all'*International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies* (ICMART).

Organizza corsi di formazione su sistemi di rete per la diffusione della cultura della preservazione della fertilità nelle pazienti oncologiche e delle sue metodiche.

Resoconto attività 2013

Sono state svolte le seguenti attività:

- 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 2011;
- 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 2012;
- realizzazione del corso ECM per medici chirurghi, psicologi, biologi, ostetriche "Corso di formazione per la preservazione della fertilità nelle pazienti oncologiche" in collaborazione con l'Università di Torino;
- implementazione e diffusione delle schede dati e dei profili di caratterizzazione dei centri attraverso il sito web del Registro www.iss.it/rpma;

- avviamento, 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 alle domande sulle problematiche inerenti l’affettività e la sessualità dei giovani utenti, tramite lo strumento della chat line del sito www.chiediloqui.it
- implementazione dei contenuti scientifici dell’area “Affettività e sessualità” del sito web www.chiediloqui.it.

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 che, attraverso l’osservazione e lo studio di popolazioni gemellari, consente di stimare il ruolo che fattori ereditari e ambientali rivestono nell’eziopatogenesi di malattie multifattoriali o comunque, 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 e in quale misura tale co-morbilità ha 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 e è accessibile a gruppi di ricerca istituzionali che intendano valutare il peso relativo di fattori ambientali, comportamentali e genetici nell’eziopatogenesi di malattie multifattoriali.

Il Registro 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 25.000 a fine 2013) 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.

In collaborazione con il Ministero della Salute il RNG sta sviluppando una campagna di informazione a livello nazionale per promuovere la partecipazione attiva dei gemelli Italiani al RNG attraverso le nuove tecnologie di comunicazione.

Nell’ottica di sfruttare le potenzialità del registro, non solo per la ricerca eziologica, all’inizio del 2013 è stato avviato un arruolamento sistematico dei gemelli residenti nei comuni con più di 8.000 abitanti della regione Friuli Venezia. 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 surveys* e iii) provenienti da fonti sanitarie correnti, la popolazione gemellare afferente al 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 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, oculisti, 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: primi tra tutti il decreto legislativo 196/2003 e la recente “Autorizzazione al Trattamento dei dati genetici” emessa dall’Autorità Garante del Trattamento Dati Personali nel giugno 2011.

L’attività dell’RNG è contemplata nella scheda n. 4 del Regolamento ISS denominata “Attività di ricerca scientifica” e descritta in sintesi sia per le finalità, sia per i flussi informativi di acquisizione dati personali dalle Anagrafi italiane. Nel rispetto del principio di pertinenza e non eccedenza, l’RNG adotta le misure tecniche per la definizione del/i campione/i di studio, per la messa in sicurezza degli archivi (artt. 31 e seguenti del d.lgs. 196/03 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, d.lgs. 196/2003) avviene direttamente presso quei soggetti che effettivamente scelgono di entrare nello studio, dietro regolare procedura informativa (art. 13 d.lgs. 196/03) e sottoscrizione di un consenso informato redatto a norma di legge (artt. 20, 26, 107, 110 d.lgs 196/03).

Resoconto attività 2013

Benessere psicologico

Continua l'intensa attività di ricerca del RNG sul benessere psicologico e sulla sua correlazione con parametri biologici rilevanti per la salute. È iniziato uno studio sull'interazione tra fattori genetici e eventi psico-sociali stressanti nell'insorgenza delle psicosi. Sono stati completati due studi sulla relazione di alcune caratteristiche della personalità legate al temperamento e al carattere con tratti di tipo schizofrenico e con tratti tipo autistico. Si sta anche portando a termine uno studio sull'associazione tra il livello di benessere psicologico e misure di rischio cardiovascolare ed aterosclerotico, in cui emerge l'associazione significativa tra un più alto livello di autostima ed una ridotta rigidità arteriosa.

Allergie

Proseguono gli studi dell'RNG sull'eziologia dei disturbi respiratori ed allergici, con particolare riferimento all'asma e alla rinite. È in corso l'analisi dei dati sull'asma e sulla rinite allergica da pollini e da cause diverse dal polline su un campione di 1400 coppie di gemelli ai quali è stato somministrato un questionario postale sui disturbi allergici. I risultati suggeriscono una sostanziale correlazione genetica tra le patologie, a favore dell'ipotesi sull'esistenza di un comune fenotipo atopico.

Neonatologia/Pediatria

Si è conclusa la fase di raccolta dati per il progetto riguardante l'assunzione di acido folico come fattore di rischio per le gravidanze gemellari. Sono state arruolate circa 400 mamme di gemelli, circa 300 mamme di non gemelli e raccolti circa 500 campioni di saliva da cui è stato estratto il DNA e sono stati genotipizzati 48 SNP che coinvolti con il metabolismo dell'acido folico e/o con la gemellarità.

Continua lo studio di *follow up* di gemelli arruolati alla nascita con circa 360 coppie arruolate e i dati relativi al FU per per circa un terzo di queste. Lo studio di coorte è stato incluso nella rete europea di studi di coorte di nuovi nati (www.birthcohorts.net) e ha ottenuto un finanziamento dalla Fondazione Chiesi Onlus tramite un bando di ricerca pubblico.

Sono stati analizzati 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

Sono stati analizzati i dati raccolti nell'indagine sulla *willingness l'attitude* alla ricerca ed alla donazione di campioni biologici a cui hanno partecipato circa 1800 gemelli. L'analisi si è focalizzata sulla "attitudine pragmatica" al *biobanking* che è risulta prevalente, a conferma del dato riscontrato nel precedente studio pilota. Il metodo gemellare ha smentito l'ipotesi emersa nel pilota di una influenza "genetica" nel manifestare una attitudine pragmatico/utilitaristica alla donazione per ricerca, deponendo, invece, per un maggior peso delle esperienze socio-culturale del singolo individuo nel determinare questa "qualità" dell'attitudine. Le indagini KAP applicate al *biobanking* mirano, oltre che a disegnare il profilo dei donatori, anche a fornire elementi che possano essere utili per diffondere la cultura della ricerca scientifica e della donazione di materiale biologico nel settore biomedico. I risultati dello studio sono state riportate in un lavoro inviato alla rivista americana *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics*.

Registro nazionale malattie rare

Il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR) è stato istituito presso l'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 29/04/1998, n. 124").

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 del 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 messo in atto una nuova modalità di raccolta dati che include 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 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 al 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 10/05/2007, un elenco di variabili obbligatorie (*data set* minimo) da inviare al 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 10/05/2007 ha stabilito anche che le Regioni avevano l'impegno di attivare registri regionali o interregionali sulle malattie rare entro il 31/03/2008 e di garantire il collegamento con il 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 2013

Le attività realizzate nel corso del 2012 si sono articolate come segue:

- miglioramento della copertura nazionale del RNMR, a tale scopo sono state organizzate numerose riunioni di lavoro e con i responsabili dei Registri regionali e interregionali delle malattie rare;
- supporto tecnico-scientifico alla realizzazione dei Registri regionali, attraverso la condivisione di nuovi e aggiornati strumenti informatici;

- realizzazione di attività di formazione agli operatori sanitari delle singole Regioni;
- realizzazione di incontri tecnico-scientifici per migliorare la qualità dei dati raccolti, identificando le criticità nel processo di raccolta dei dati e proposte di possibili soluzioni;
- armonizzazione le attività di registrazione a livello nazionale;
- riunioni sulla codifica delle malattie rare;
- pubblicazione del primo Report di attività del RNMR (Rapporto ISTISAN 11/20).

Ricerca per la Salute Globale

Nel corso degli ultimi cinquant'anni la ricerca biomedica e il miglioramento delle condizioni di vita (ad esempio 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 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), 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 9 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 (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 ed altre malattie. I MDG hanno sottolineato la portata e la complessità del lavoro necessario nel campo della salute globale ed hanno riconosciuto una nuova urgenza ad iniziative di carattere sanitario, a livello globale. Gli Obiettivi di Sviluppo del Millennio 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 dell'OMS 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

termini di salute siano correlate alle disuguaglianze in termini di sviluppo e al divario di povertà (o poverty gap).

L'ISS, primario istituto di ricerca biomedica italiano e principale strumento scientifico e tecnico del Servizio Sanitario Nazionale non può non occuparsi di salute anche a livello globale, mettendo al servizio di un obiettivo alto come la lotta alle disuguaglianze che sussistono nel nostro Paese e nel mondo, le proprie capacità e competenze di ricerca. Le principali aree nelle quali il Dipartimento del Farmaco ha operato nel 2013 sono state soprattutto HIV/AIDS, TBC, epatite, malattie trasmissibili pandemiche, le malattie neglette, le iniziative di capacity building dei sistemi sanitari e la ricerca operativa, nel Nord e nel Sud del mondo.

Fin dalla sua istituzione nel 1934, quando fu fondato soprattutto per combattere la malaria, l'ISS ha sviluppato una grande vocazione internazionale, non soltanto per riguarda in generale la ricerca biomedica, ma anche per quanto riguarda le attività di cooperazione allo sviluppo in tema sanitario.

Questa strategia si concretizza in diverse linee di azione: 1. collaborazione e assistenza tecnica alle Agenzie delle Nazioni Unite (UN) e con gli uffici specializzati dell'UE; 2. ricerca collaborativa con Paesi occidentali e Stati membri dell'UE e partecipazione a commissioni di studio comunitarie e globali in sede OCSE, G8, Banca Mondiale, WHO; 3. assistenza tecnica a Paesi in transizione economico-sociale; e infine, 4. assistenza e trasferimento culturale, scientifico e tecnologico nei Paesi in via di sviluppo, con progetti che ricevono finanziamenti da enti multilaterali (Banca Mondiale, UE, WHO, OCSE, UNICEF, Banche di Sviluppo Regionali) o dal Governo italiano, dal Ministero della Salute e dal MAE.

Alcune aree sono state nel tempo prioritarie per l'ISS. Tra queste emerge la lotta all'AIDS dove si è particolarmente distinta la capacità dell'ISS di lavorare sia sulla ricerca avanzata, (con il grande contributo importante che l'ISS ha avuto nella messa a punto di terapie che hanno cambiato la storia naturale di questa malattia nei Paesi occidentali) ma anche con l'impegno operativo per trasferire questi progressi anche nei Paesi più poveri del mondo. Ricordiamo soltanto l'opera dell'ISS nell'organizzare per la prima volta la conferenza mondiale sull'AIDS in Africa, a Durban nell'anno 2000, da dove è partita la grande battaglia per l'accesso universale alle cure per l'HIV. Tra l'altro, l'ISS, nel 2013 ha guidato la stesura delle nuove Linee guida mondiali OMS sull'AIDS.

Ma l'impegno dell'ISS in questi settori ha riguardato anche i difficili studi per mettere a punto un vaccino contro l'AIDS e una notevole mole di programmi di intervento e di ricerca operativa (quella che si occupa del "come fare") in diversi Paesi africani, tra cui il Sud Africa, il Mozambico e il Malawi (due paesi nei quali l'ISS collabora strettamente con il Progetto Dream) l'Uganda, il Mali, l'Etiopia. Va infine ricordato che l'ISS ha anche partecipato in modo molto attivo alle attività italiane nel Fondo Globale, del quale il nostro Paese è stato uno dei fondatori e uno dei più importanti "contributori" finanziari ed è direttamente coinvolto nella stesura delle nuove linee guida mondiali sull'HIV/AIDS. Ma anche altre aree critiche delle malattie infettive - che costituiscono tuttora un grande "killer" a livello soprattutto del Sud del Mondo - sono correntemente affrontate dall'ISS, ad esempio alla lotta alla tubercolosi e alla malaria - tra l'altro l'ISS ha anche "vinto" due importanti progetti della Bill & Melinda Gates Foundation - e la ricerca sulle malattie neglette. La visione di sviluppo dei prossimi anni intende anche rafforzare ed espandere le collaborazioni con i Paesi dell'area del Mediterraneo, dei Balcani e dell'Europa dell'Est riconoscendo e valorizzando il ruolo di snodo culturale, scientifico ed economico che l'Italia riveste. Gli scopi e le tematiche di queste collaborazioni riguardano problematiche di interesse condiviso come per esempi il controllo di patologie infettive emergenti, le attività di prevenzione e promozione di stili di vita salutari anche nel campo dell'alimentazione, le tematiche relative alla relazione salute e ambiente, la formazione di alta specializzazione destinata ai quadri apicali dei servizi di sanità pubblica.

Il nuovo concetto di Salute Globale e il ruolo dell'ISS

Dalla Dichiarazione Universale dei Diritti dell'Uomo di Helsinki (1964) sono passati 50 anni. Da quella data la salute è divenuta il diritto fondamentale di ogni individuo che pone le Nazioni e gli organismi internazionali di fronte al perseguimento della salute dei propri cittadini intesa come lo stato di completo benessere psichico, fisico e sociale dell'uomo dinamicamente integrato nel suo ambiente naturale e sociale. La Costituzione Italiana indica la salute quale diritto fondamentale dell'individuo, garanzia per la collettività e strumento necessario di convivenza e civiltà.

Soprattutto in questo particolare momento storico caratterizzato da una complessa contingenza internazionale, scosso da un articolato contesto economico-finanziario, da mai risolte questioni geopolitiche e da processi migratori di enorme portata, i sistemi sanitari nazionali mantengono l'obiettivo del massimo livello di salute della popolazione da raggiungere, comunque, con risorse limitate e in contesti sociali e urbani assai diversi dove la multiculturalità, con la ricchezza di valori e esperienze che porta con sé, è realtà e fattore di equilibrio imprescindibile. In questo quadro così articolato e quotidianamente nuovo e complesso, i sistemi sanitari nazionali promuovono gli interventi in grado di contrastare i fattori di rischio sociali e ambientali, per garantire la promozione della salute e la prevenzione delle malattie, fornire le cure, l'assistenza e la riabilitazione e per tutelare il benessere psicofisico della popolazione con progetti adeguati alle aspettative di un sistema sociale in rapida evoluzione.

Nelle ultime decadi si è verificato un miglioramento complessivo del quadro della salute globale, ma i successi non sono stati uniformi. In particolare, la riduzione della mortalità materna, neonatale e infantile non è in linea con le mete stabilite dagli Obiettivi del Millennio (Millennium Development Goals, MDG), mentre nell'Africa subsahariana la lotta all'AIDS, alla tubercolosi e alla malaria ha ottenuto risultati inferiori alle attese. Le disuguaglianze socioeconomiche nella salute sono in crescita sia tra paesi a diverso livello di sviluppo che in quelli dove le differenze sono meno marcate; i cambiamenti climatici globali, l'instabilità politica e i conflitti armati costituiscono gravi minacce per la salute. I sistemi sanitari dei paesi a basso reddito non riescono a far fronte ai bisogni essenziali delle popolazioni mentre risulta critica la situazione del personale sanitario, come medici e infermieri, decimato da crisi sociali di lunga data, dalla situazione igienico-sanitaria e dalle violenze interetniche, da impegnare nelle emergenze.

L'azione congiunta di Associazioni, Organizzazioni e Enti Internazionali ha portato al miglioramento complessivo dello scenario sanitario mondiale ma in maniera non uniforme. Il costante impegno delle principali organizzazioni internazionali in ambito sanitario (OMS, UNICEF, UNAIDS, UNFPA, UNIFEM, UNRWA, UNHCR, CICR, FICROSS, UNDP), ha sempre garantito il controllo e il mantenimento di una situazione sanitaria mondiale a volte complessa e dai difficili contorni geopolitici.

A partire dal 2000, in questo contesto di partnership internazionali cementate anche da gravi crisi ed emergenze epidemiche globali, l'Italia, impegnata nel contempo a sostenere, anche con il proprio contributo finanziario, le attività delle organizzazioni internazionali, ha considerevolmente incrementato gli interventi e l'impegno finanziario nel settore e ha partecipato a numerose Iniziative Globali per la Sanità Internazionale. Si segnalano in particolare: i maggiori contributi a favore dell'Iniziativa Globale per l'Eradicazione della Poliomielite (GPEI); la partecipazione alla creazione, amministrazione e finanziamento del Fondo Globale per la lotta all'AIDS, Tubercolosi e Malaria (GFATM) malgrado la progressiva riduzione del nostro contributo, che però è tornato nel 2013; il sostegno ai Partenariati globali denominati Roll Back Malaria e Stop TB; l'adesione all'International Financing Facility for Immunizations (IFFIm) che finanzia l'attività della Global Alliance for Vaccine and

Immunizations (GAVI); l'adozione di uno strumento innovativo per finanziare la ricerca e lo sviluppo di nuovi farmaci e vaccini denominato Advanced Market Commitment (AMC); la partecipazione alla fondazione dell'International Health Partnership e la successiva concessione di contributi a bilancio a favore di due paesi cofirmatari del Partenariato (Etiopia e Mozambico) per la realizzazione dei rispettivi piani sanitari nazionali.

La promozione della salute nell'equità, la protezione sociale e la sostenibilità sono gli "highlight" della Dichiarazione di Alma-Ata, ancora attualissima nel suo trascorso trentennale. La sanità, quindi, resta un ambito di lavoro ampio e articolato inserito nell'organizzazione sociale delle Nazioni in grado di interagire strettamente con altri settori strategici per il mantenimento, la promozione della salute e per garantire uno standard elevato nella qualità dei servizi sanitari, necessari agli equilibri interni delle singole Nazioni.

Partendo da questi concetti, è evidente che la filosofia che dovrà guidare in futuro le attività dell'ISS in tema di salute globale, parte dal concetto che in un mondo globalizzato, il diritto alla salute e all'accesso universale alle cure debba rappresentare una priorità, alla quale il nostro Paese e il nostro Istituto non può sottrarsi: perché è evidente che non ci può essere sviluppo senza salute, e i problemi della salute globale non possono che trascendere i confini dei singoli stati.

E' per questo motivo che le attività in questo settore si espanderanno per coprire aree della salute globale che riguardano l'accesso e la qualità delle cure alle cure per diverse malattie, anche nel nostro Paese e in Europa.

Resoconto attività 2013

Gli obiettivi prioritari dell'impegno del Dipartimento del Farmaco nell'area della Salute Globale sono stati:

- portare innovazione nella ricerca di base e nella ricerca clinica per favorire il progresso nell'assistenza sanitaria e nel trattamento medico delle popolazioni interessate;
- rafforzare i sistemi sanitari locali e promuovere lo sviluppo sanitario attraverso la ricerca operativa.

Nel corso del 2013 sono stati portati avanti i numerosi progetti che il Dipartimento ha in corso. In particolare, il Dipartimento ha continuato nella sua opera di coordinamento del grande progetto Europeo NEAT sulla ricerca clinica nel settore dell'HIV/AIDS, ha studiato, in *partnership* con diversi centri di ricerca italiani ed africani numerosi aspetti relativi all'accesso alle cure per l'HIV/AIDS nel Sud del Mondo (in particolare in Uganda, partecipando allo studio Europeo Earnest; in Malawi, studiando la prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'HIV, e in Etiopia, mettendo su un grande studio di coorte sul trattamento antiretrovirale). Il Dipartimento ha anche attivamente contribuito alla sua pluriennale presenza in due grandi iniziative europee: il Progetto Esther e soprattutto, l'EDCTP.

Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta-SEIEVA

Lo scopo principale del Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA) è di promuovere a livello locale e nazionale l'indagine e il controllo sull'Epatite Virale Acuta (EVA). Attraverso l'integrazione di questionari epidemiologici con i risultati di laboratorio, i dati provenienti dalla sorveglianza possono essere utilizzati per la stima del

contributo relativo dei diversi fattori di rischio. Ciò permette anche la definizione di misure preventive alle quali dare priorità e il monitoraggio degli effetti dei diversi programmi di prevenzione. Attraverso l'aggregazione dei dati è possibile una migliore conoscenza dell'epidemiologia dell'epatite a livello nazionale.

Obiettivi specifici

- Notifica dei casi differenziata per tipo specifico di epatite virale acuta;
- epidemiologia descrittiva dell'epatite virale acuta tipo specifico, con particolare riferimento all'incidenza per data di insorgenza, luogo, età e sesso;
- precoce individuazione di focolai epidemici.
- valutare la proporzione dei casi di ciascun tipo di epatite acuta esposti a fattori di rischio noti;
- per ciascun tipo di epatite virale, studiare nel tempo le variazioni dei rischi relativo e attribuibile associati a particolari esposizioni;
- definire appropriate strategie di controllo basate sull'importanza relativa, a livello locale, dei diversi fattori di rischio.
- Metodo generale
- Intervista dei casi usando un questionario standardizzato di raccolta dei dati (Scheda SEIEVA) contenente informazioni demografiche e sui fattori di rischio; l'intervista ha luogo prima che sia noto il tipo di epatite;
- registrazione dei marker sierologici disponibili;
- ove necessario, soprattutto in caso di epidemie, verranno condotti studi analitici per valutare il ruolo dei diversi fattori di rischio, utilizzando l'approccio caso-controllo e, quando possibile, l'approccio di coorte.

Metodo dettagliato

Tutto il sistema di sorveglianza si basa sulla collaborazione tra l'Istituto e le ASL che decidono volontariamente di aderire al SEIEVA. Attualmente, le ASL che partecipano coprono approssimativamente il 75% della popolazione italiana. Quando un caso di EVA viene notificato, il responsabile della sorveglianza della ASL contatta l'ospedale o il medico curante (nel caso di pazienti non ospedalizzati) per ottenere informazioni circa la conferma diagnostica e gli esiti della ricerca dell'antigene di superficie del virus B (HBsAg), delle IgM anti-HBc, delle IgM anti-HAV, delle IgM anti-HEV, dell'anti-HCV, dell'HCV-RNA e dell'anti-Delta. Successivamente alla notifica di una epatite virale, ciascun caso è intervistato da un assistente sanitario o da un medico. Per raccogliere i risultati dell'intervista viene usato un questionario standardizzato oltre alle informazioni demografiche; il questionario comprende domande sui fattori di rischio parenterali nei sei mesi precedenti l'insorgenza della malattia e sui fattori di rischio oro-fecali nelle sei settimane precedenti. Una volta completata l'intervista, vengono registrati sul questionario i risultati dei test di laboratorio. Tutti i questionari compilati sono alla fine inviati al Centro di coordinamento per essere immessi nell'apposito database per l'elaborazione; il trasferimento delle schede al Centro di coordinamento avviene attraverso due modalità diverse: invio postale o attraverso un sito web (www.iss.it/site/SEIEVA attivo dal 2009 - Sistema Informativo SEIEVA) dove è possibile inserire ed inviare i questionari direttamente on-line.

Quando si verificano focolai epidemici viene intrapresa un'indagine *ad hoc* per identificare le possibili fonti di rischio e, usando uno studio appositamente disegnato, per testare le ipotesi sul modo di trasmissione dell'infezione.

Per il calcolo dei tassi di incidenza, il denominatore utilizzato è costituito dalla somma delle popolazioni delle singole ASL che aderiscono al SEIEVA; la popolazione divisa per fasce di età viene segnalata da ogni ASL al Centro nazionale presso il Reparto di Epidemiologia Clinica e linee guida al momento dell'adesione.

Resoconto attività 2013

Nel corso del 2013 è proseguita l'attività di routine del SEIEVA. Alla fine del 2013 il numero delle ASL che inviano dati al SEIEVA è di 146 ASL sulle 189 attualmente presenti (77%).

Tra le attività di routine, è continuato lo sviluppo del Sistema Informativo SEIEVA. Attualmente 125 delle 146 ASL (85,6%) partecipanti alla sorveglianza SEIEVA immettono regolarmente dati attraverso il sito web.

I dati provenienti dalla sorveglianza e relativi al periodo 2003-2010 sono stati analizzati e è stato fatto un aggiornamento dell'epidemiologia dell'epatite C. Il risultato di queste analisi è stato pubblicato sulla letteratura internazionale.

Qui di seguito sono elencati i principali studi epidemiologici su cui si è lavorato nel corso del 2013:

- immunogenicità vaccino Epatite B: nel corso del 2013 è terminata la stesura del lavoro sull'immunogenicità a lungo termine del vaccino anti epatite B che ha visto richiamata e testata una corte di ragazzi del 1992 già precedentemente testati nel 2003. Il follow up dei ragazzi arruolati è arrivato così a 17 anni. I risultati di questo studio sono attualmente in corso di pubblicazione.
- Epidemia di epatite A associata al consumo di frutti di bosco congelati: a partire da gennaio 2013, attraverso i dati del SEIEVA, in Italia è stato osservato un aumento del numero di casi di epatite A rispetto allo stesso periodo degli anni precedenti. A partire dal mese di aprile è stato chiesto a tutti i referenti SEIEVA attivi sul territorio di chiedere informazioni sull'eventuale consumo di frutti di bosco a tutti i casi di epatite A che arrivassero alla loro osservazione. Per rafforzare la sorveglianza sui casi, avviare indagini epidemiologiche mirate a individuare i veicoli di infezione e la fonte primaria della contaminazione alimentare, il ministero della Salute ha attivato una task force coinvolgendo esperti dello stesso Ministero, dell'ISS (tra cui il gruppo SEIEVA) e dell'IZS della Lombardia e dell'Emilia-Romagna, Centro di referenza nazionale dei rischi emergenti in sicurezza alimentare. Visto il protrarsi per più mesi dell'epidemia, è stata inserita una domanda specifica sul questionario SEIEVA ed è stato conseguentemente aggiornato il sito web per l'immissione delle schede.
- Progetto epatite E: a partire dal 2011 si è rivolta l'attenzione allo studio di un virus "emergente", il virus dell'epatite E. In collaborazione con i dipartimenti MIPI e AMPP dell'ISS e con il Dipartimento di Sanità Pubblica-Microbiologia-Virologia dell'Università di Milano è stato stilato un progetto che prevede una sorveglianza integrata epidemiologica, virologica, ambientale. Il progetto è stato approvato dal CCM e finanziato all'interno dei progetti 2011. Nel corso del 2013 è proseguito l'arruolamento dei casi di epatite E in 25 centri di malattie infettive, epatologia o gastroenterologia che hanno aderito al progetto.

Sperimentazione cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS

L'inesorabile diffusione dell'infezione da HIV che conta 34 milioni di infettati nel mondo (*UNAIDS Report on the global AIDS epidemic*, 2012) e il numero sempre maggiore di decessi per AIDS soprattutto nei Paesi in via di sviluppo evidenziano l'urgenza della messa a punto di un vaccino sicuro e efficace. Gli approcci vaccinali studiati negli ultimi 20 anni al fine di bloccare l'infezione da HIV-1 hanno, o hanno avuto, come principale bersaglio le proteine strutturali di HIV-1 e, quasi esclusivamente, quelle del rivestimento esterno (envelope, ENV), con l'obiettivo di indurre un'immunità sterilizzante in grado di proteggere dall'entrata del virus la cellula bersaglio. Tuttavia, l'estrema variabilità del virus proprio in questi antigeni di superficie nelle differenti aree geografiche, ma anche da individuo ad individuo e nello stesso individuo nel tempo, è alla base degli insuccessi finora conseguiti. Più recentemente, si è fatta strada l'ipotesi secondo la quale se, allo stato attuale delle conoscenze, è impossibile prevenire l'infezione della cellula da parte dell'HIV-1, potrebbe comunque essere possibile controllare la replicazione del virus dopo la sua entrata nelle cellule e, pertanto, bloccare l'evoluzione dell'infezione e, conseguentemente, lo sviluppo di malattia.

Il CNAIDS ha basato i propri studi su quest'ultimo razionale, indirizzando la ricerca su una componente virale che fosse prodotta subito dopo l'entrata del virus nella cellula, che avesse un ruolo fondamentale nella replicazione del virus, che fosse immunogenica e che fosse conservata tra i vari sottotipi di HIV-1. Questi requisiti corrispondevano a quelli posseduti dalla proteina regolatoria Tat di HIV-1. In studi preclinici nelle scimmie è stato dimostrato che la proteina Tat, nella sua forma biologicamente attiva, è innocua e induce una risposta immune specifica in grado di controllare la replicazione del virus e di bloccare lo sviluppo della malattia.

Sulla base di questi risultati l'ISS ha sponsorizzato la sperimentazione clinica di Fase I, sia per l'approccio preventivo (nell'individuo sano) che per quello terapeutico (nell'individuo sieropositivo) del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina ricombinante Tat.

I *trial* clinici di Fase I multicentrici, controllati con placebo e randomizzati in doppio cieco, sono stati condotti in quattro centri clinici italiani, allo scopo di valutare l'innocuità (obiettivo primario) e l'immunogenicità (obiettivo secondario) del vaccino basato sulla proteina Tat in 20 volontari HIV-1 negativi non appartenenti a categorie ad alto rischio (protocollo preventivo) e in 27 volontari HIV-1 positivi (protocollo terapeutico). Il vaccino (ai dosaggi di 7.5, 15 e 30 µg) o il placebo è stato somministrato per via sottocutea in associazione con l'adiuvante Alum, o per via intradermica senza adiuvante, nelle settimane 0, 4, 8, 12, e 16.

I risultati ottenuti indicano che il vaccino è sicuro e immunogenico, in quanto capace di indurre sia anticorpi che risposte cellulari specifiche, confermando il pieno raggiungimento degli obiettivi (primario e secondario) prefissati. Sulla base dei risultati positivi ottenuti, il programma di sviluppo del vaccino Tat sta proseguendo con le fasi successive di sperimentazione in Italia e in Sudafrica.

Il programma di sviluppo clinico inoltre sta proseguendo parallelamente con la sperimentazione preventiva di Fase I in del vaccino basato sulla combinazione di Tat e Env deleta del dominio V2, modifica che consente l'esposizione di epitopi conservati bersaglio di anticorpi neutralizzanti. Tali combinazioni vaccinali sono state sviluppate nell'ambito dei progetti AVIP, VIAV e ISS/Chiron.

Nuove strategie di formulazione vaccinali sono in studio con l'obiettivo di uno sviluppo futuro tramite l'utilizzo di micro/nanoparticelle per la veicolazione dell'immunogeno, al fine di ottenere una maggiore stabilità del vaccino, ampliandone quindi le potenzialità applicative.

Resoconto attività 2013

Il CNAIDS ha sviluppato nuovi approcci vaccinali anti-HIV/AIDS, mirati alla induzione di un'immunità capace di controllare la replicazione virale e a impedire l'insorgenza e la progressione della malattia. L'approccio utilizza la proteina Tat di HIV-1 che svolge un ruolo chiave nella trasmissione cellula-cellula e nella regolazione della replicazione virale. Sulla base di questo razionale e dai promettenti risultati ottenuti dagli studi preclinici, l'ISS ha sponsorizzato e condotto le sperimentazioni cliniche di fase I preventiva (ISS P-001) e terapeutica (ISS T-001) del vaccino basato sulla proteina ricombinante Tat biologicamente attiva. Lo studio, concluso con il pieno raggiungimento degli obiettivi primari e secondari, ha dimostrato la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino.

La sperimentazione clinica terapeutica di fase II, randomizzata e *open label* (ISS T-002), è stata recentemente completata con successo in 11 centri clinici in Italia su 168 soggetti HIV+ in HAART. I risultati di questo studio non solo hanno confermato l'immunogenicità e la sicurezza del vaccino basato sulla proteina Tat, ma hanno fornito anche importanti indicazioni sulla capacità di Tat di favorire l'immunoricostituzione che la terapia antiretrovirale da sola non è in grado di ristabilire, nonché di ridurre il DNA provirale di HIV, agendo quindi sui cosiddetti reservoir virali.

Nel 2013 è stato attivato presso otto centri clinici italiani uno studio osservazionale per l'estensione del *follow up* dei pazienti dello studio ISS T-002 avente l'obiettivo di monitorare le risposte immuno-virologiche osservate dopo l'immunizzazione con Tat per ulteriori tre anni.

Nel progetto di sviluppo di nuove strategie vaccinali basate sulla combinazione di proteine regolatorie e strutturali di HIV, è proseguito in tre siti clinici italiani lo studio clinico preventivo di fase I del vaccino basato sulla combinazione della proteina Tat alla proteina oligomerica Env di HIV delecta del dominio V2 (ISS P-002).

Nell'ambito del progetto finanziato dal MAE "Programma per sostenere il Ministero della Salute del Sudafrica nello sviluppo di un Programma nazionale di risposta globale all'HIV e AIDS", il CNAIDS sta portando avanti un programma triennale costituito da tre componenti: i) rafforzamento del servizio sanitario Sudafricano in siti selezionati; ii) rafforzamento delle competenze e miglioramento delle infrastrutture di una azienda biotecnologica per la produzione vaccinale, in accordo alle GMP e iii) conduzione di una sperimentazione clinica terapeutica di fase II con il vaccino Tat in siti sudafricani selezionati. In particolare, nel 2013 è stato completato lo studio osservazionale (ISS OBS T-004) attivato nel 2010, avente l'obiettivo di valutare la sieroprevalenza di risposte anticorpali anti-Tat in individui HIV+ Sudafricani in HAART o *naïve* alla terapia, per la valutazione dello status immunologico, virologico e clinico dei soggetti con anticorpi naturali anti-Tat. Inoltre, sempre nel 2013 è stata completata la fase di trattamento dei pazienti arruolati nello studio clinico di fase II randomizzato, in doppio cieco, con placebo, del vaccino Tat in 200 pazienti HIV+ in HAART (ISS T-003), che ha come obiettivi la valutazione dell'immunogenicità e della sicurezza del vaccino nella popolazione sudafricana.

Sperimentazione del flusso informativo per l'istituzione del Registro Italiano delle ArtroProtesi (RIAP)

Come più volte sottolineato da esponenti del Ministero della Salute, esiste la necessità di istituire un Registro Nazionale degli impianti protesici ortopedici considerando che ogni anno

vengono effettuati circa 160.000 interventi di sostituzione protesica, 91.000 dei quali relativi all'anca e 57.000 al ginocchio. Tale esigenza, testimoniata anche a livello internazionale, emerge a fronte delle richieste legate alla valutazione dell'esito dell'intervento, alla sorveglianza e vigilanza *post-marketing*, al *technology assessment* e alla valutazione costo-efficacia.

Dal 2002 l'ISS è stato coinvolto in progetti inerenti a questa tematica. In assenza di un Registro Nazionale degli impianti protesici ortopedici e di iniziative di Enti pubblici in questo ambito, l'ISS è stato sollecitato dai rappresentanti regionali ad assumere questa responsabilità, ritenendolo più idoneo di enti privati ad assumere questo ruolo.

Essendo pertanto tutte le Regioni e PA italiane favorevoli alla realizzazione di un Registro nazionale visto come federazione di Registri regionali con il coordinamento dell'ISS, dal 2006 il Ministero della Salute (DG Farmaco e DM) ha supportato questa attività attivando una serie di accordi di collaborazione con l'ISS che hanno riguardato la protesi di anca e di ginocchio permettendo sia di definire gli strumenti per implementare la raccolta dati sia di testarli in differenti contesti regionali.

Il presente progetto, inserito nel piano triennale 2012-2014, scaturisce e costituisce il naturale proseguimento delle attività svolte nei progetti in cui l'ISS è stato coinvolto negli ultimi anni. Lo studio, che trae risorse da più linee di ricerca, si propone di organizzare il Registro nazionale come federazione di Registri regionali basato sull'utilizzo di flussi informativi correnti con il coordinamento dell'ISS. Obiettivo del registro è raccogliere i dati di tutti gli interventi effettuati sul territorio nazionale. Il Comitato Scientifico del progetto, già costituito con funzioni di supervisione tecnico-scientifica, vede al suo interno rappresentanti dell'ISS, del Ministero della Salute, della Commissione Unica Dispositivi Medici (CUD), delle regioni coinvolte, dei registri regionali esistenti, della Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia, dei fabbricanti (Assobiomedica), dei pazienti (APMAR) e viene aggiornato periodicamente per includere i rappresentanti delle nuove regioni partecipanti. Per ovviare sia alla bassa *compliance* che si misura (differenza tra gli interventi registrati e quelli effettuati) quando si utilizzano schede cliniche dettagliate sia alla raccolta su base volontaria, è stato scelto di organizzare la raccolta dati utilizzando informazioni già raccolte dai flussi informativi correnti (SDO) integrate da un *minimum data set* di informazioni di tipo clinico e relative al dispositivo. Risulterà pertanto cruciale per la funzionalità del Registro la definizione dei regolamenti attuativi della L221 che all'art.12 comma 10 fa riferimento all'istituzione dei registri degli impianti protesici. Le Società scientifiche del settore sono disponibili a divulgare e sostenere l'iniziativa nella comunità degli ortopedici. Elemento dirimente per un completo funzionamento del registro è, inoltre, la corretta identificazione del dispositivo impiantato. L'Assobiomedica ha fornito la collaborazione per un attivo coinvolgimento dei fabbricanti nell'invio all'ISS delle liste corrette dei codici prodotti disponibili nell'SSN.

Il nuovo flusso informativo è stato testato nelle tre regioni che già dispongono di un Registro (Lombardia, Emilia Romagna, Puglia); successivamente sono state progressivamente incluse nel *network* per la raccolta dati sull'anca altre dieci regioni (Valle d'Aosta, Piemonte, PA di Bolzano, PA di Trento, Veneto, Toscana, Marche, Lazio, Basilicata, Sicilia) che hanno sperimentato la raccolta dati utilizzando il tracciato record e il flusso informativo messo a punto dall'ISS e approvato dal Comitato Scientifico del progetto.

Per quanto riguarda la raccolta dati sul ginocchio, sono coinvolte nello studio due regioni (Lombardia, Puglia) e la PA di Bolzano che già possiedono un Registro. È importante sottolineare che la PA di Bolzano ha istituito il registro provinciale a seguito della partecipazione al progetto Registro Italiano delle ArtroProtesi (RIAP).

Sebbene il Registro permetta di rilevare i fallimenti degli impianti dato che il paziente deve necessariamente subire un intervento di revisione, risulta comunque indispensabile mettere a punto anche metodiche che consentano di valutare l'esito a breve in quanto la vita media di un

dispositivo *in vivo* è di circa dieci anni. In questo ambito vi è evidenza che la variabile di esito più sintetica e significativa sia la misura della qualità della vita.

È stato concluso lo studio multicentrico per la validazione della versione italiana del questionario *Hip Osteoarthritis Outcome Score* (HOOS) e verrà avviato lo studio di validazione della *responsiveness* del questionario *Knee Osteoarthritis Outcome Score* (KOOS) per effettuare una valutazione dell'esito dell'intervento a breve e medio termine basata su misure della qualità della vita.

Resoconto attività 2013

Il 1 luglio 2013 è andato online il nuovo applicativo per la raccolta dati che include anche la conferma della somministrazione ai pazienti del consenso informato. A partire da tale data l'identificazione del dispositivo non è più effettuata attraverso una trascrizione manuale dei codici presenti sulle etichette dei dispositivi ma attraverso l'interrogazione della base di dati dei codici prodotto realizzata grazie alla collaborazione di Assobiomedica e dei fabbricanti. Tale banca dati, ampliata includendo i listini di 20 fabbricanti, conta più di 50.000 codici validati mediante procedura di controllo di qualità ed è ora direttamente interrogabile grazie a un webservice realizzato dal Settore Informatico dell'ISS. Il sito web del progetto è stato aggiornato sia nella parte pubblica, includendo anche una sezione specifica per i pazienti, sia nella parte privata; quest'ultima è stata organizzata per gli operatori sanitari e regionali come portale di accesso sia per l'applicativo di raccolta dati sia per la trasmissione all'ISS dei dati linkati alla SDO. È stata avviata la revisione del tracciato record per l'anca e per il ginocchio per includere la modalità fissazione e per disporre di una descrizione più puntuale degli interventi. Si è in attesa della predisposizione del protocollo di intesa tra ISS e Ministero della Salute per l'accesso alla banca dati dei dispositivi medici e consultazione delle schede per l'alimentazione di una banca dati strutturata dei dispositivi medici utile per la caratterizzazione del dispositivo medico impiantato. La raccolta dati sul ginocchio è stata estesa anche ad altre regioni partecipanti al RIAP (Marche, Basilicata e Sicilia). Le regioni hanno avviato lo studio per identificare modalità per rendere obbligatoria la registrazione (inclusione del minimum dataset nel registro operatorio informatizzato o nella SDO). Il Comitato scientifico del progetto è stato aggiornato con l'inclusione di nuovi membri e si è riunito 2 volte nel corso dell'anno. È stata inclusa la regione Calabria che ha istituito il proprio registro regionale nel febbraio 2013, è stata avviata la procedura di arruolamento della regione Friuli Venezia Giulia. Sono stati avviati i contatti con le regioni Campania e Abruzzo. Lo studio per la qualità della vita in regione Puglia si è concluso ed è stata avviata l'analisi dei dati. È stato avviato lo studio di validazione del questionario KOOS per l'articolazione del ginocchio. Il gruppo di lavoro RIAP ha partecipato in vari eventi congressuali nazionali e internazionali. In particolare, in occasione del 98° Congresso nazionale SIOT, ha organizzato una sessione dedicata al Registro. Il RIAP è stato invitato a partecipare ai lavori del *Clinical Investigation and Evaluation Group* presso la CE.

Sviluppo di modelli murini speciali (SCID, KNOCK-OUT e Transgenici) per lo svolgimento di progetti di ricerca di interesse sanitario

I modelli animali rappresentano un *tool* strategico per la sperimentazione biomedica. La maggior parte dei modelli animali di laboratorio sono sviluppati e utilizzati per studiare la