

causa, la natura e la cura di malattie umane. Ad esempio, i modelli animali sono strumentali insostituibili per valutare gli effetti terapeutici e tossici di farmaci prima del loro impiego nell'uomo stesso. Per estendere i risultati della ricerca nei modelli animali agli stessi fenomeni che accadono nell'uomo è importante la scelta di un adeguato modello. Nel definire gli esperimenti in modelli animali è quindi necessario operare scelte scientifiche mirate nel rispetto di corrette pratiche di laboratorio e dei principi etici che regolamentano la sperimentazione animale. Per la sua importanza, la sperimentazione in modelli animali è spesso richiesta, come complemento insostituibile, in dossier sottoposti alle autorità regolatorie per l'approvazione di nuovi protocolli clinici.

I modelli sperimentali murini rappresentano, per la loro facilità d'utilizzo, riproducibilità e rinnovabilità, modelli essenziali per studiare i complessi meccanismi associati al processo di carcinogenesi e alla risposta antitumorale dell'ospite così come per identificare e validare marcatori/bersagli molecolari e per valutare il potenziale terapeutico di immuno-, bio- e chemio-terapie. Una buona correlazione (84%) tra agenti che causano tumori nell'uomo e quelli che causano tumori nel topo dimostra l'importanza e la necessità dei modelli murini per gli studi oncologici. Nei modelli animali definiti "indotti", una malattia o un processo patologico sono generati sperimentalmente per ottenere una condizione che somiglia a quella che si verificherebbe nella specie bersaglio. Nell'ambito dei modelli indotti si collocano gli animali transgenici, nei quali viene inserito un gene della malattia che si vuole riprodurre, animali *knock-out* (KO), ottenuti eliminando un gene specifico per il processo biologico che si vuole studiare, topi *knock-in*, così definiti per il gene non inattivato ma modificato con l'aggiunta o rimozione di porzioni, e topi mutanti condizionali, in cui la rimozione del gene avviene solo in determinati tessuti nell'adulto oppure dopo somministrazione di determinate sostanze. Questi rappresentano mezzi insostituibili per lo studio delle complesse interazioni molecolari alla base dei processi patologici. La ricerca biomedica si avvale inoltre di modelli murini con immunodeficienze gravi, derivati da ceppi con mutazioni genetiche che causano il blocco funzionale del sistema immunitario, in cui è possibile far attecchire diversi tipi di cellule umane senza rigetto, generando "modelli murini umanizzati". A questa categoria di modelli murini fanno parte topi *nude*, *Severe Combined Immunodeficiency Disease* (SCID), NOD/SCIDIL2rg-/- (NSG) e MHC-IA2/NOD/SCID IL2rg-/- . Il loro impiego consente la generazione di *xenograft*, cioè di topi portatori di cellule primarie tumorali umane o piccoli frammenti di tumori primari, particolarmente utili per lo studio di efficacia di farmaci anti-neoplastici. I modelli *xenograft* possono inoltre essere ricostituiti con cellule staminali emopoietiche umane o popolazioni selezionate di cellule immuni, diventando uno strumento molto importante per lo studio delle interazioni cancro/ospite.

La stabulazione di ceppi di topi con immunodeficienze gravi, così come di molti ceppi di topi KO, richiede condizioni stringenti di sterilità e controlli complessi poiché le alterazioni immunitarie congenite rendono questi animali particolarmente suscettibili a infezioni di varia natura. In ISS, lo stabulario/laboratorio speciale per il mantenimento e la sperimentazione in topi con elevato grado di immunodeficienza, afferente al Dipartimento EOMM, è dotato di sistemi di barrieramento P3 ed ha caratteristiche uniche che permettono di utilizzare agenti patogeni per l'uomo e di effettuare sperimentazioni in modelli *xenograft* anche su larga scala. Per ottenere i livelli di eccellenza che caratterizzano la struttura, il personale tecnico, addetto alla manutenzione degli stabulari, alla cura degli animali e alla conduzione della sperimentazione, è debitamente formato per acquisire le competenze necessarie ad operare in condizioni di estrema sicurezza in un ambiente ad elevato rischio microbiologico. Altrettanto controllata è la stabulazione e l'allevamento di colonie speciali di topi KO, rappresentate per lo più da ceppi con discreto grado di immunodeficienza, e di topi transgenici. L'elevato livello formativo del personale addetto permette l'allevamento di questi topi in modo strettamente

controllato per assicurare la conservazione della purezza del ceppo e delle caratteristiche genetiche in un ambiente controllato in assenza di agenti infettivi. Va inoltre ricordato che tutto il personale addetto alla gestione degli stabulari e alla sperimentazione con i modelli murini è rigorosamente formato per seguire le linee guida europee e internazionali per gli aspetti etici e normativi della sperimentazione animale. Le caratteristiche uniche di molti ceppi presenti nello stabulario/laboratorio speciale EOMM, difficilmente reperibili al di fuori dell'ISS, hanno permesso la realizzazione di molti progetti scientifici in campo biomedico. Negli ultimi anni questo stabulario/laboratorio è stato utilizzato da diversi gruppi di ricerca, interni ed esterni all'ISS, consentendo lo svolgimento di importanti progetti scientifici.

Principali aree di ricerca recentemente sviluppate nello stabulario/laboratorio speciale EOMM:

- valutazione delle componenti della risposta immune, con particolare attenzione a DC, in modelli vaccinali per HPV (Modello Hu-PBL-SCID);
- valutazione del potenziale antitumorale di vaccini basati sull'utilizzo di IFN-DC in modelli di linfomi indolenti (Modello Hu-PBL-SCID);
- valutazione del ruolo dell'IFN di tipo I (IFN-I) nello sviluppo spontaneo di carcinoma mammario in topi 129 transgenici per l'oncogene HER-2/Neu (Modello 129-NeuT/IFNAR-I KO);
- valutazione dell'effetto di IFN-I come adiuvante nella vaccinazione intranasale in un modello di influenza murina (Modello C3H-IFNAR-I KO);
- valutazione del ruolo di IRF-8 nell'attività funzionale di DC e nel processo di cancerogenesi del melanoma e del carcinoma del colon (Colorectal cancer, CRC) (Modello IRF-8 KO);
- valutazione del ruolo di IRF-8 nell'infezione da *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) e nella risposta protettiva al vaccino con BCG (Modello IRF-8 KO);
- valutazione del ruolo dei fattori IRF-8 e IRF-1 nel differenziamento e nell'attività funzionale di popolazioni del sistema immune quali DC e linfociti T regolatori in modelli oncologici (Modello IRF-8/IRF-1-2KO).

Nel complesso, il lavoro svolto attesta la competenza raggiunta nella gestione di colonie di topi di qualsiasi genere e costituisce la garanzia per l'acquisizione di nuovi modelli murini per lo sviluppo di attività di ricerca di interesse dell'ISS e/o in collaborazione con gruppi di ricerca esterni.

Resoconto attività 2013

Nel corso del 2013, lo stabulario/laboratorio speciale EOMM ha svolto attività di mantenimento ed espansione delle colonie di topi in esso stabulate: a) topi KO (IFNAR1 KO; IRF-8 KO, IRF-1 KO, IRF-8-IRF-1 2KO); b) topi immunocompetenti (BALB/c, 129/Sv, C57BL/6, DBA/2, CD1); c) topi speciali (rHER-2.BALB-neuT, 129-rHER-2.neuT IFNAR1 ko); d) topi con immunodeficienza severa (SCID, *nude* e NOD-SCID):

- sviluppo di una strategia vaccinale basata sull'utilizzo di IFN-DC in Linfomi Mantellari e follicolari (FL). Gli studi sono stati condotti nel modello chimerico di topi SCID ricostituiti con PBL umani (Hu-PBL-SCID) in collaborazione con Cancer Bio-Immunotherapy Unit Centro di Riferimento Oncologico IRCCS - National Cancer Institute di Aviano. In breve, topi SCID sono stati immunizzati con IFN-DC/Lisati di cellule di Linfoma Mantellare trattati con RA (9-cis-retinoic acid)+IFN. I risultati ottenuti hanno evidenziato una buona risposta cellulare verso il tumore.

- sviluppo di una strategia vaccinale basata sull'utilizzo di DC (IFN-DC versus IL-4-DC) caricate con proteina E7 ricombinante in infezione da HPV. Lo studio ha dimostrato che le IFN-DC accumulano preferenzialmente la proteina E7 negli early endosomes rallentando il processamento della stessa e aumentandone la capacità di presentazione stimolando una forte risposta T antigene-specifica. Lo stesso vaccino è in sperimentazione in modelli xenograft realizzati con cellule CaSKI;
- analisi del crosstalk tra cellule tumorali ed immuni nel microambiente tumorale in topi IRF-8 KO trapiantati con B16-F10. Questo studio ha dimostrato che IRF-8 svolge un ruolo cruciale nel determinare la risposta antitumorale controllando sia segnali intracellulari della cellula tumorale sia il network delle componenti innate ed adattative della risposta immune verso il tumore;
- analisi del ruolo di IRF-8 e delle sottopopolazioni di DC nell'infezione da Mtb e in strategie vaccinali per la tubercolosi (TB). Questi studi hanno evidenziato un ruolo chiave di IRF-8 nella risposta immune indotta da Mtb e da BCG. Gli studi di infezione con Mtb e BCG sono stati condotti negli stabulari dell'Università Cattolica;
- analisi del ruolo di IFN- γ nello sviluppo spontaneo di carcinoma mammario in topi 129 transgenici per l'oncogene HER-2/Neu;
- analisi del ruolo di DC/IL-33/IFN-I nel modello allergenico con CupA-1. I risultati ottenuti hanno dimostrato che il network DC/IL-33 svolge un ruolo primario nella risposta allergenica da CupA-1;
- analisi del ruolo di IRF-8 nella crescita di CRC, in modelli murini trapiantati con linee di carcinoma CMT-93 e MC38;
- studi sul ruolo combinato di IRF-1/IRF-8 nella generazione della risposta antitumorale nel melanoma e nel CRC;
- studio sull'efficacia terapeutica degli inibitori di pompe protoniche (proton-pump inhibitors, PPI) nella risposta antitumorale in topi C57BL/6 trapiantati con B16-F10.

Sviluppo di software pilota finalizzato a creare un unico sistema informativo nazionale nell'ambito del progetto Centri di risorse biologiche/biobanche (CRB-net)

Il progetto è finalizzato alla predisposizione di un sistema informativo in grado di consentire l'integrazione dei dati gestiti dai diversi centri di risorse biologiche operanti in Italia al fine di garantire alla comunità scientifica uno strumento efficiente ed efficace per conoscere e accedere al patrimonio conservato.

Tali centri sono nati per rispondere a necessità non strettamente legate alla biobanca in quanto tale ma alle varie esigenze, ad esempio normative, che si venivano a creare nel tempo. L'assenza di pianificazione ha portato alla creazione di strutture che difficilmente sono interoperabili. D'altro canto nell'ambito della ricerca è divenuto sempre più importante reperire campioni per poter portare avanti gli studi che ne implicano l'utilizzo. La frammentarietà appena descritta implica notevoli difficoltà nell'individuare le biobanche esistenti e ancor di più conoscerne facilmente il contenuto. L'utilizzo delle tecnologie dell'informazione assumono rilevanza strategica nel cercare di realizzare un sistema che integri i dati contenuti nelle biobanche partecipanti e li renda consultabili da un unico sito web dopo averli resi omogenei.

Tale sistema consente quindi di mettere a fattore comune dati eterogenei, gestiti con modalità informatiche differenti, rendendo quindi interoperabili i vari sistemi informativi utilizzati localmente. Tale operazione avviene attraverso l'uso di interfacce costruite ad hoc. In particolare viene posta particolare attenzione all'armonizzazione dei sistemi di classificazione del materiale raccolto e ai dati riguardanti i dati clinici e il consenso informato nonché sulle informazioni riguardanti il materiale biologico raccolto. Il sistema porrà particolare attenzione nel favorire la standardizzazione della: documentazione, raccolta, manipolazione, conservazione e identificazione di materiali biologici umani attraverso l'utilizzo di procedure standardizzate favorendone la condivisione al fine di innalzare la qualità anche attraverso il recepimento delle procedure previste dalle norme ISO relative.

Resoconto attività 2013

Nella realizzazione del progetto sono state già realizzate le parti riguardanti le seguenti aree:

- infrastrutturali (hardware e sicurezza);
- scelta del software di sistema e di quello applicativo;
- struttura dei dati.

Il primo punto è realizzato con diversi strumenti e a livelli diversi: dalla sicurezza perimetrale realizzata a diversi livelli (firewall, aree "Demilitarized Zone" – DMZ, nonché sistemi antivirus personali ed enterprise, sistemi antispam, intrusion detection e prevention.

Per quanto riguarda il secondo punto si dovrà tenere conto delle varie piattaforme open-source: Linux (RedHat Pro o altre) a quelle Microsoft e specificamente Windows 2008 server. I software applicativi analizzati sono quelli già utilizzati a livello internazionale software come ATIM (Advanced Tissue Management), messo a disposizione dal Canadian Tumor Repository network (CTRNET), in questa categoria si colloca anche la piattaforma caBIG dello statunitense National Cancer Institute. Infine lo sviluppo di una piattaforma ad hoc che risponda ad esigenze specifiche. Sono state implementate le procedure di integrazione dei dati provenienti da fonti eterogenee per estrazione, trasformazione e caricamento dei dati (ETL). Si sta continuando a sviluppare un software web specifico per la gestione interna di una biobanca provvisto dei moduli per la gestione del consenso informato e dell'esportazione dei dati a livello centralizzato. Verrà posta particolare attenzione alle problematiche legate al fascicolo sanitario elettronico e al collegamento con i registri di patologia come descritto precedentemente e al sistema di tracciatura dei campioni in relazione alla loro localizzazione nel tempo, legata al trasferimento fisico, e del loro utilizzo finale.

Nel corso dell'ultimo anno è stato sviluppato un sito web nel quale sono concentrati i servizi che sono già in uso e quelli che verranno resi disponibili nel futuro come la possibilità di effettuare un upload dei dati per la biobanca virtuale, un'infrastruttura per la formazione a distanza e una per la costruzione rapida di questionari nonché la possibilità della ricerca di campioni e delle biobanche in base ad opportuni criteri di ricerca.

Trial clinici di Fase II/III per la terapia dei tumori con l'inibitore della proteasi di HIV Indinavir

Il Progetto implementa una piattaforma preclinica e clinica volta a valutare la sicurezza e l'efficacia di farmaci anti-retrovirali appartenenti alla classe degli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI), nella terapia del KS e di CIN.

La terapia dei tumori basata sull'impiego dei chemioterapici è caratterizzata da elevata tossicità, farmaco-resistenza e, spesso, fallimento nell'eradicazione o nel controllo della progressione neoplastica. È quindi necessario sviluppare e validare nuove strategie terapeutiche di accresciuta efficacia, volte a colpire bersagli mirati, e caratterizzate da un maggiore indice terapeutico. A questo scopo, abbiamo focalizzato la nostra attenzione sulla capacità delle nuove HAART contenenti HIV-PI di ridurre l'incidenza, indurre la regressione, e/o aumentare il tempo alla progressione dei tumori associati ad AIDS, in particolare il KS e il CIN. In tale contesto, inoltre, è importante notare che con l'avvento dell'HAART è stata registrata una significativa riduzione di ricorrenza di CIN dopo asportazione chirurgica nelle donne sieropositive (Heard et al, J AIDS 2005). Questi effetti della terapia HAART non sono interamente spiegabili con la ricostituzione immunologica promossa con il trattamento anti-retrovirale, e è oggi ampiamente documentato che l'HAART esercita effetti anti-tumorali indipendenti dalla soppressione della replicazione di HIV.

Gli studi effettuati presso il CNAIDS indicano che gli HIV-PI esercitano azioni anti-angiogeniche e anti-tumorali a causa della loro capacità di inibire l'invasione delle cellule endoteliali e tumorali. Queste azioni sono mediate da un blocco dell'attivazione proteolitica di MMP-2, una metalloproteasi della matrice che svolge un ruolo chiave nell'angiogenesi, nell'invasione tumorale e nella metastatizzazione. Grazie a questi effetti, gli HIV-PI sono in grado di bloccare la crescita di tumori solidi, leucemie, e linfomi umani di varia origine e istotipo in modelli murini.

Sulla base di questi dati abbiamo avviato, in collaborazione con Merck Italia, uno studio clinico multicentrico per valutare l'attività dell'Indinavir (IND), uno degli HIV-PI più utilizzati, in soggetti non infettati da HIV affetti da KS classico (CKS). L'analisi *ad interim* dei dati indica che il trattamento con IND è ben tollerato in questi soggetti e induce un'elevata frequenza di risposta. La risposta clinica richiede livelli plasmatici di farmaco superiori ad un valore soglia "terapeutico" e è associata ad una significativa diminuzione del numero di cellule endoteliali circolanti (un marcatore validato dell'angiogenesi tumorale) e alla stabilizzazione dei livelli plasmatici di MMP-2 e di fattori angiogenici, quali bFGF. In accordo alle azioni anti-angiogeniche e anti-invasive del farmaco, la terapia induce la stabilizzazione dei tumori avanzati e la regressione delle lesioni iniziali. Tuttavia, l'efficacia del farmaco è assai inferiore nei soggetti con masse tumorali confluenti e complicate da edema. È perciò stata avviata una sperimentazione monocentrica di fase II per il trattamento del CKS avanzato con IND in associazione a chemioterapia *debulking*, in collaborazione con l'Unità di Dermatologia dell'Ospedale Maggiore di Milano. Lo studio si propone di determinare il numero e la tipologia delle risposte ottenute al termine della terapia, la tossicità e il profilo farmacocinetico dei farmaci in studio, la modulazione dei più importanti marcatori biologici di risposta alla terapia e i marcatori biologici predittivi della risposta. Lo studio ha ricevuto un finanziamento AIFA nell'ambito della ricerca indipendente sui farmaci.

Nonostante l'introduzione dei test di prevenzione di massa, la progressione delle lesioni displastiche della cervice uterina in carcinoma invasivo rappresenta ancora un'importante causa di malattia e morte fra le donne. Il rischio di progressione di queste lesioni displastiche in carcinoma della cervice uterina (CC) è, inoltre, fortemente aumentato dall'infezione persistente della mucosa genitale da parte di papillomavirus umani (HPV) ad alto rischio oncogeno. Sulla base di questi risultati sono in corso studi *in vitro*, preclinici e clinici volti a valutare l'efficacia degli HIV-PI nella progressione e recidiva del CIN, propedeutici per l'organizzazione di una nuova sperimentazione *proof-of-concept* di fase II in Italia in donne HIV-negative ad alto rischio di progressione o recidiva di CIN, in collaborazione con l'ospedale S. Orsola di Bologna e gli Spedali Civili di Brescia, che ha ricevuto un finanziamento dal Ministero della Salute nell'ambito del Programma Straordinario di Ricerca Oncologica.

Tali studi, utilizzando una classe di farmaci che hanno come bersaglio processi che contribuiscono alla progressione tumorale, potrebbe rappresentare una nuova opzione terapeutica di tipo “patogenetico” per i tumori che insorgono sia in pazienti con infezione da HIV che sieronegativi.

Resoconto attività 2013

Il Progetto è volto ad implementare una piattaforma preclinica e clinica per valutare la sicurezza e l'efficacia degli HIV-PI nella terapia di tumori quali il CKS e il CIN.

Per quanto riguarda il CKS, lo studio di fase II volto a valutare il trattamento del CKS avanzato con IND in associazione a chemioterapia convenzionale con vinblastina e bleomicina è attualmente in corso. È stato completato l'arruolamento dei 25 pazienti previsti. L'analisi preliminare degli eventi avversi verificatisi dall'inizio dello studio indica che il profilo di sicurezza dei farmaci utilizzati è in linea con quello già noto per i singoli farmaci. L'analisi preliminare della risposta clinica sarà effettuata quando tutti i pazienti avranno completato la fase di trattamento.

Per quanto riguarda il programma CIN, i risultati ottenuti confermano che gli HIV-PI hanno una potente azione anti-tumorale e anti-angiogenica anche in modelli sperimentali *in vitro* e *in vivo* di CIN, suggerendo che questa classe di farmaci potrebbe rappresentare una nuova opzione terapeutica per donne affette da displasia della cervice uterina ad alto rischio di progressione tumorale sia infettate da HIV che sieronegative. In particolare, nostri recenti risultati *in vitro* indicano che gli HIV-PI rallentano la crescita di colture primarie di cellule ottenute da lesioni CIN e ne bloccano l'invasione attraverso l'inibizione dell'attività e dell'espressione delle MMP. Tali effetti si realizzano a concentrazioni terapeutiche degli HIV-PI, in assenza di citotossicità e senza compromissione della funzione del proteosoma cellulare. Questi dati sono stati confermati *in vivo* in un modello di topo transgenico (topi K14-HPV16/E2) che ben ricapitola la progressione del CIN in carcinoma invasivo. I risultati ottenuti con questo modello indicano che gli HIV-PI sono in grado di prevenire lo sviluppo, crescita e progressione di lesioni CIN, bloccando l'espressione di MMP e fattori angiogenici e di crescita.

Allo scopo di valutare l'attività degli HIV-PI in donne affette da CIN, in parallelo agli studi preclinici, sono stati effettuati studi epidemiologici propedeutici alla definizione del disegno di uno studio clinico volti a determinare l'incidenza, il rischio di progressione/recidiva e la regressione spontanea del CIN in Lombardia e Emilia Romagna. Tali indagini hanno valutato l'incidenza di progressione o di regressione del CIN1 in 739 donne HIV-negative ad alto rischio di progressione (positive per HPV ad alto rischio oncogeno, alta espressione di p16INK4a) afferenti al distretto sanitario di Imola, con un *follow up* di almeno tre anni. Questi studi indicano che lesioni CIN1 esprimono elevati livelli di p16INK4a hanno un rischio di progressione significativamente aumentato e una percentuale di regressione significativamente più bassa, suggerendo che il p16INK4a rappresenti un marker utile per definire la popolazione target dello studio.

Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiocirurgia

Il Progetto “Studio degli esiti a breve termine di interventi di By-Pass Aorto-Coronarico nelle Cardiocirurgie Italiane” (BPAC) è uno studio prospettico nazionale sugli esiti a breve termine degli interventi di BPAC nelle cardiocirurgie italiane che include la valutazione del

rischio pre-operatorio individuale e un sistema di raccolta dati costruito *ad hoc* ai fini di questo studio. Gli obiettivi specifici sono: i) descrivere la mortalità osservata e attesa a 30 giorni dall'intervento di BPAC, per singola struttura cardiocirurgica, aggiustando in base al rischio individuale dei pazienti; ii) confrontare diversi modelli di *risk-adjustment*.

Il Progetto BPAC dall'anno 2005 ha proseguito ufficialmente la sua attività nel Programma "Mattoni dell'SSN", voluto dal Ministero della Salute per la realizzazione del Nuovo SIS, con una prima stesura del protocollo come studio sperimentale di valutazione di esito e la ridefinizione delle variabili della scheda di raccolta dati.

Nel progetto "Mattone-Outcome", coordinato dall'ISS, la valutazione degli esiti ha assunto caratteristiche sistematiche e basandosi principalmente su informazioni disponibili nei sistemi informativi sanitari correnti. La valutazione degli esiti di interventi di BPAC, con la sua importante fase di sperimentazione, è stata quindi la prima applicazione sistematica del progetto Mattoni-Outcome e è servita a lanciare una nuova attività per la valutazione di esiti in cardiocirurgia (Progetto Mattone – Outcome BYPASS).

Nel corso del 2008, è stato aggiornato il sito web <http://www.iss.it/Site/Outcome/BPAC2/> costruito sia per la raccolta dati del progetto BYPASS che per la pubblicazione di documentazioni e nuove analisi riguardanti gli studi di valutazione degli esiti attualmente in corso. La raccolta dati del progetto "Mattoni-Outcome-BYPASS", iniziata ufficialmente il 1 gennaio 2007, è proseguita fino al 31 dicembre 2008. Hanno partecipato a questa raccolta attiva 26 centri cardiocirurgici per un totale di oltre 9.000 interventi di BPAC isolato registrati.

Sono state raccolte e centralizzate le SDO delle cinque regioni che partecipano al gruppo di lavoro del Progetto Mattoni, realizzate le procedure di *record linkage* tra SDO e dati clinici del progetto BYPASS - Studio degli esiti a breve termine di interventi di By-Pass Aorto-Coronarico nelle cardiocirurgie Italiane. Sono state realizzate le attività di monitoraggio clinico sui centri partecipanti per il controllo di qualità dei dati trasmessi.

La valutazione osservazionale degli esiti dei trattamenti sanitari comprende, tra le varie attività di valutazione e confronto, anche la valutazione di efficacia di tecnologie sanitarie introdotte nell'SSN in assenza di valide prove scientifiche sperimentali di efficacia (vedi art.1 comma 8 DL 229/99). In quest'ambito e sempre relativamente a interventi in cardiocirurgia l'attenzione si è focalizzata verso un argomento estremamente attuale e dibattuto quale la valutazione di appropriatezza, efficienza e efficacia delle procedure chirurgiche di sostituzione valvolare aortica (AVR) rispetto all'impianto percutaneo o transapicale di una bioprotesi valvolare (TAVI) nel trattamento della Stenosi Aortica Severa sintomatica (Studio osservazionale per la valutazione di appropriatezza, efficienza e efficacia delle procedure AVR-TAVI nel trattamento della Stenosi Aortica Sintomatica Severa, *Observational Study of Effectiveness of AVR-TAVI procedures for severe Aortic stenosis Treatment* – OBSERVANT).

Questo tipo di attività si è ulteriormente espanso ad uno studio di valutazione comparativa di efficacia tra chiusura endovascolare o chirurgica del forame ovale pervio (FOP) vs terapia medica antiaggregante in pazienti con diagnosi *stroke* criptogenetico.

Resoconto attività 2013

Sono state completate tutte le attività dello studio OBSERVANT, condotta l'analisi finale dei dati, e organizzato il Convegno finale per la diffusione pubblica dei risultati ottenuti. Il sito OBSERVANT è stato aggiornato con la pubblicazione dei risultati finali. Sono stati pubblicati tre lavori scientifici sull'argomento e ulteriori 7 lavori sono in fase di elaborazione

Sono proseguite le attività di raccolta ed elaborazione dati previste dalla ricerca finalizzata "TAVI versus traditional approaches in treatment of severe and symptomatic aortic stenosis patients". Sono state impostate le attività di monitoraggio clinico.

Sono proseguite le attività di supporto al progetto “*Quality of life, cognitive abilities and costs of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement*” coordinato dalla Regione E. Romagna.

Sono state avviate le prime analisi relative allo studio PRIORITY per la predizione a lungo termine (10 anni) di eventi avversi in una popolazione di pazienti sottoposti a intervento di BPAC isolato.

Sono state avviate le prime attività necessarie alla realizzazione di un nuovo studio sul trattamento del FOP e di un nuovo studio sulla gestione dei pazienti nel post-infarto.

Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita

L’eliminazione del morbillo e della rosolia congenita rappresenta in Italia una delle principali priorità in tema di malattie prevenibili da vaccino. In accordo con le indicazioni e gli obiettivi della Regione Europea della WHO, il 23 marzo 2011 è stato approvato, come Intesa Stato-Regioni, il nuovo Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita (PNEMRc) 2010-2015, che ha fissato per il 2015 l’eliminazione dei casi di morbillo endemico, l’eliminazione dei casi di rosolia endemica e la riduzione dell’incidenza dei casi di rosolia congenita (RC) a <1 caso ogni 100.000 nati vivi.

Gli obiettivi specifici del Piano sono quelli di:

- raggiungere e mantenere una copertura vaccinale $\geq 95\%$ per la prima dose di MPR entro i 24 mesi di vita a livello nazionale e regionale e in tutte le ASL e $>90\%$ in tutti i distretti;
- raggiungere una copertura vaccinale $\geq 95\%$ per la seconda dose di MPR entro il compimento del dodicesimo anno a livello nazionale e regionale e in tutte le ASL e $>90\%$ in tutti i distretti;
- mettere in atto iniziative vaccinali supplementari rivolte alle popolazioni suscettibili sopra i due anni;
- ridurre la percentuale di donne in età fertile, suscettibili alla rosolia, a meno del 5%;
- migliorare la sorveglianza epidemiologica del morbillo, della rosolia, della rosolia in gravidanza e della rosolia congenita e degli eventi avversi al vaccino;
- migliorare l’indagine epidemiologica dei casi di morbillo, incluso la gestione dei focolai epidemici;
- garantire la diffusione del nuovo Piano e migliorare la disponibilità di informazioni scientifiche relative al morbillo e rosolia da diffondere agli operatori sanitari e alla popolazione.

La valutazione del PNEMoRc 2010-2015 prevede il monitoraggio degli indicatori di organizzazione e di processo dell’attività vaccinale di routine o di campagne specifiche, l’analisi periodica dei risultati dell’attività vaccinale mediante la rilevazione epidemiologica dell’andamento delle malattie infettive in questione e l’incrocio con i dati di copertura che deve essere condotto su scala locale e regionale

Resoconto attività 2013

Per rafforzare la sorveglianza del morbillo e della rosolia, nel corso del 2013 è stato istituito un sistema di sorveglianza integrata per il morbillo e per la rosolia ed è stata predisposta dal CNESPS una piattaforma web per l'inserimento dei dati online da parte delle Regioni/P.P.A.A o ASL. Dal 2007 al 2012 era attiva la sorveglianza speciale del morbillo ma era necessario rafforzare ulteriormente la sorveglianza di questa malattia e migliorare anche la sorveglianza della rosolia postnatale, per la quale erano disponibili informazioni limitate. Inoltre, visto che morbillo e rosolia colpiscono le stesse fasce di età e hanno una sintomatologia simile, non è sempre possibile distinguere clinicamente le due malattie. Pertanto, per migliorare la sensibilità e specificità della sorveglianza, il nuovo sistema ha introdotto la ricerca della conferma di laboratorio per rosolia nei casi di sospetto morbillo risultati negativi ai test di conferma e, viceversa, la ricerca della conferma di laboratorio per morbillo nei casi di sospetta rosolia risultati negativi.

Al 31 dicembre 2013 tutte le Regioni e P.P.A.A., ad eccezione della Campania e del Lazio, avevano inserito i dati nella piattaforma web della sorveglianza integrata. Una regione estrae i dati dal proprio sistema informatizzato e li invia all'ISS secondo uno specifico tracciato record.

Dal 01 gennaio 2013 al 31 dicembre 2013, sono stati segnalati 2.211 casi di morbillo (incidenza 3,7 casi/100.000 abitanti), di cui il 53,2% confermati in laboratorio e 26 casi di rosolia (0,04/100.000), di cui 6 confermati in laboratorio.

L'RC e la rosolia in gravidanza sono malattie notificabili in classe III. Nel 2013 è stata pubblicata una nuova circolare sulla sorveglianza della RC e della rosolia in gravidanza che aggiorna quella del 2005. Gli aspetti più rilevanti della nuova circolare sono: a) l'adozione delle nuove definizioni di caso (CE nel 2012) con l'aggiornamento delle schede di notifica b) i casi riguardanti gestanti che hanno soltanto una positività delle IgM rosolia-specifiche ma che sono asintomatiche e che non hanno un collegamento epidemiologico con un caso confermato di rosolia, non vanno notificati; c) l'introduzione di procedure per il *follow up* dei casi sospetti di RC e dell'esito delle gravidanze delle donne che hanno contratto l'infezione durante la gestazione.

Per quanto riguarda l'RC, nell'anno 2013 non sono stati segnalati casi. È stato segnalato un caso di rosolia in gravidanza.

In occasione della Settimana Europea delle Vaccinazioni 2013, è stato organizzato dal CNESPS un convegno dal titolo "Settimana Europea delle Vaccinazioni 2013. Il punto sull'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, la vaccinazione HPV e l'accesso alle vaccinazioni nelle popolazioni migranti", che si è tenuto a Roma nei giorni 16 - 17 aprile 2013.

Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini

Motivazione Istituzionale

Il progetto risponde alle richieste da parte delle autorità internazionali ed europee (OECD, ECHA, EFSA, DG SANCO) circa lo sviluppo di un approccio innovativo alla valutazione del rischio degli Interferenti Endocrini (IE), uno dei settori di punta per l'avanzamento e l'aggiornamento della valutazione del rischio tossicologico.

In particolare, a livello OECD è prioritario individuare nuovi test e nuovi obiettivi per le strategie di saggio; a livello ECHA è prioritario elaborare criteri per l'identificazione di IE e applicare tali criteri alle sostanze prioritarie, nonché sviluppare il principio di sostituzione

previsto dal REACH; a livello EFSA è determinante affrontare questioni aperte per la valutazione del rischio, quali l'effetto *cocktail* di esposizioni combinate.

A livello nazionale il progetto trova la propria motivazione istituzionale nelle raccomandazioni del documento del Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita "Priorità e obiettivi per la valutazione e gestione del rischio per la salute umana e la qualità ambientale da esposizione a Interferenti Endocrini" disponibile dal 2010 sulla home page dell'area tematica "Interferenti Endocrini (IE)" del sito ISS. (<http://www.iss.it/inte>). Il documento individua priorità ed obiettivi per una piattaforma progettuale integrata sulla valutazione e gestione dei rischi per gli ecosistemi, le filiere agroalimentari e la salute umana da IE, applicabile come modello anche ad altri contaminanti emergenti.

Gli IE sono un eterogeneo gruppo di sostanze, naturali (micotossine, fitoestrogeni, alcuni metalli pesanti) o di sintesi (es., antiparassitari, contaminanti di origine antropica), accomunate dalla capacità di interferire con il sistema endocrino dei vertebrati, compreso l'essere umano. La capacità di contaminazione delle filiere alimentari è notevole, considerando la capacità di bioaccumulo di numerosi IE, ed il fatto che diversi gruppi di pesticidi e di sostanze utilizzate come additivi in alimenti o mangimi o materiali a contatto con alimenti possono essere considerati IE. Pertanto, la prevenzione della esposizione alimentare, a partire da mangimi, è componente fondamentale della prevenzione dell'esposizione per la popolazione umana.

L'esposizione dell'ambiente e della popolazione a IE è stata ed è oggetto, in Italia, di iniziative scientifiche di rilievo, in primo luogo le attività dell'ISS (<http://www.iss.it/inte/>), ponendo le basi per un'azione di coordinamento a livello nazionale in grado di creare un circolo virtuoso fra ricerca, interventi sanitari ed ambientali ed iniziative legislative.

Obiettivi

Il documento elaborato dal Gruppo di Lavoro del CNBBSV, finalizzato con il contributo determinante dei ricercatori dell'ISS, ha indicato le priorità per ulteriori azioni interdisciplinari a livello nazionale, nella direzione dell'analisi del rischio e della prevenzione basata sull'evidenza:

- la messa a punto di procedure per valutare nuove biotecnologie (es. post-genomica, sensori) nonché per la ottimizzazione (in termini di robustezza, riproducibilità, trasferibilità) di quelle già esistenti;
- lo sviluppo di marcatori di effetto, esposizione e suscettibilità finalizzati a predire il rischio dei possibili rischi associati agli IE, riguardanti la salute riproduttiva, lo sviluppo dei sistemi nervoso e immunitario nonché la modulazione del rischio di patologie tumorali e della sindrome metabolica;
- l'elaborazione di strategie di analisi del rischio che tengano conto sia delle fasce più vulnerabili di popolazione, quali l'infanzia, sia della definizione di reali priorità e di strategie di intervento basate sulla valutazione comparativa rischi-benefici. Pertanto, il principale obiettivo attuale del Progetto Speciale è quello di promuovere la formazione di una rete nazionale che possa produrre competenze e validi dati scientifici per la valutazione del rischio tossicologico nonché, soprattutto, di favorire il trasferimento di metodologie, approcci e risultati dalla ricerca all'analisi (valutazione/gestione/comunicazione) del rischio.

Resoconto attività 2013

Nel 2013 l'attività si è focalizzata sulla creazione di circuiti virtuosi fra incremento della conoscenza e agenzie internazionali ed europee.

OECD: presentazione della proposta di una nuova linea guida (prima proposta da parte dell'Italia) per un test *in vivo* sulla fase infantile-giovanile dello sviluppo (Juvenile Toxicity Test); collaborazione alla identificazione del programming metabolico come nuovo obiettivo per le strategie di saggio sugli IE.

ECHA/REACH/Commissione Europea: sostegno alla proposta francese per una classificazione più severa del bisfenolo A per gli effetti sulla fertilità in collaborazione con il Ministero della Salute ed il CSC dell'ISS; presentazione in sede di Commissione Europea (DG Environment) del Decalogo sugli IE elaborato da ISS e Ministero dell'Ambiente; lancio del progetto LIFE EDESIA (www.iss.it/life) coordinato da ISS per la sostituzione di IE largamente presenti in prodotti di consumo (bisfenolo A, ftalati, parabeni) con sostanze più sicure identificate mediante una strategia *in silico/in vitro*.

EFSA: il PPR ha prodotto due importanti documenti scientifici a supporto della valutazione del rischio delle esposizioni a residui multipli di pesticidi, in cui, prendendo le mosse dagli effetti neurotossici-neuroendocrini e sulla tiroide, si presenta il modello dell'effetto additivo fra sostanze con analoghi bersagli ed effetti (anche se con meccanismi biochimici diversi) come il modello più scientificamente accurato e cautelativo.

Il *Panel* FEEDAP ha propugnato una riduzione dei livelli di supplementazione con iodio nei mangimi per animali produttori di latte e uova, per proteggere il consumatore (ed in particolare il bambino piccolo) da un'assunzione eccessiva che potrebbe mettere a repentaglio la funzione tiroidea.

L'attività di ricerca si è incentrata sul sostegno all'analisi del rischio. La valutazione dei risultati del progetto di biomonitoraggio degli IE PREVIENI (www.iss.it/prvn) ha portato ad identificare l'esposizione al bisfenolo A come un possibile problema per la fertilità femminile. Sono stati perfezionati lo studio degli effetti a lungo termine sullo sviluppo di pesticidi tireostatici e l'applicazione del test sullo sviluppo infantile agli IE che bioaccumulano nei prodotti ittici ed ai composti ad azione farmacologica.

DELIBERAZIONE n. 1**allegata al VERBALE n. 124 della seduta del CONSIGLIO DI AMMINISTRAZIONE del 7-5-2014.****OGGETTO: Variazione dei residui attivi e passivi – riaccertamento dei residui al 31/12/2012.**

Sono presenti i Signori:

<i>Il Presidente</i>	Dott. Fabrizio OLEARI ;
<i>I Componenti</i>	Cons. Michele PANDOLFELLI ;
	Dott.ssa Francesca BASILICO D'AMELIO ;
	Dott. Alessandro COSIMI ;
	Ing. Paolo DI LORETO ;

Partecipano, altresì, del Collegio dei Revisori dei Conti, i Signori:

<i>Il Presidente</i>	Dott. Emanuele CARABOTTA
<i>I Componenti</i>	Dott.ssa Angela SALVINI
	Dott. Stefano MENDICINO

Partecipa, inoltre, il Dott. Angelo Lino **DEL FAVERO**, Direttore Generale dell'ISS.

Assistono:

- la Dott.ssa Rosa M. **MARTOCCIA**, Direttore Centrale degli Affari Amm.vi e delle R. E. dell'ISS;

Segretario: Dott. Francesco **BARNATO**, Dirigente dell'Ufficio I – R.E. dell'Istituto.

- Relatore: **IL PRESIDENTE**

VISTO il D.P.R. 20 gennaio 2001, n.70 concernente il Regolamento di organizzazione dell'Istituto Superiore di Sanità;

VISTO il Decreto Presidenziale del 24 gennaio 2003 concernente il Regolamento recante norme per l'organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti dell'Istituto Superiore di Sanità;

VISTO il Decreto Presidenziale del 24 gennaio 2003 concernente il Regolamento relativo alla disciplina amministrativa contabile dell'Istituto Superiore di Sanità e, in particolare, l'art. 41, c. 7, che in fase di approvazione del conto consuntivo prevede che la variazione dei residui attivi e passivi costituisca oggetto di apposita deliberazione del Consiglio di Amministrazione, sentito il parere del Collegio dei Revisori;

VISTO il D.P.R. 27/2/2003, n. 97 concernente il Regolamento di amministrazione e contabilità degli Enti Pubblici di cui alla Legge 20/03/1975, n. 70 e, in particolare, l'art. 40, c. 4, che in relazione al riaccertamento dei residui dispone che la variazione dei residui attivi e passivi debba formare oggetto di apposita e motivata deliberazione dell'Organo di vertice, sentito il Collegio dei Revisori dei Conti che in proposito manifesta il proprio parere;

VISTO il decreto predisposto dal competente Ufficio di Bilancio, con il quale è stata proposta al Consiglio di Amministrazione la determinazione di procedere all'eliminazione delle partite contabili creditorie e debitorie, disaccertate e disimpegnate dai competenti CRA;

CONSIDERATA la necessità di procedere al riaccertamento dei residui attivi e passivi relativi all'esercizio finanziario 2012, indicati nel Rendiconto Generale;

IL CONSIGLIO

Udito il Relatore;

Acquisito il parere favorevole espresso dal Direttore Generale;

Preso atto del parere favorevole espresso dal Collegio dei Revisori;

APPROVA

- la variazione dei residui attivi e passivi ed il riaccertamento dei residui al 31/12/2012 in conformità con quanto previsto dall'art. 41, c. 7, del D.P. 24 gennaio 2003 concernente il Regolamento di contabilità dell'Istituto Superiore di Sanità e dall'art. 40, c. 4, del D.P.R. 27 febbraio 2003, n. 97, concernente il Regolamento di contabilità degli Enti Pubblici;
- la proposta di procedere all'eliminazione delle partite contabili creditorie e debitorie disaccertate e disimpegnate dai competenti CRA, indicate nell'Allegato n.1 e nell'Allegato n.2 quali parti integranti della presente delibera.

Letto, confermato e sottoscritto

IL SEGRETARIO



IL PRESIDENTE



P.C.C.
Il Segretario



Allegato 1 - Situazione dei residui attivi da annullare

CODICE	anno provenienza	capitolo	importo da annullare	totale
1.02.01.001	2011	201	- 1.922,04	- 1.922,04
1.02.01.014	2009	238	- 2.580,00	
1.02.01.014	2010	238	- 5,00	
1.02.01.014	2012	238	- 500,00	- 3.085,00
1.03.01.001	2008	210	- 1.361,81	
1.03.01.001	2012	210	- 736,96	- 2.098,77
1.03.01.002	2012	212	- 375,68	- 375,68
1.03.01.004	2005	217	- 4.592,00	
1.03.01.004	2006	217	- 46.943,13	
1.03.01.004	2007	217	- 15.064,58	
1.03.01.004	2008	217	- 320.560,25	
1.03.01.004	2009	217	- 29.981,94	
1.03.01.004	2010	217	- 19,63	
1.03.01.004	2011	217	- 350,23	- 417.511,76
1.03.04.001	2008	215	- 1.719,72	
1.03.04.001	2009	215	- 4.800,83	
1.03.04.001	2010	215	- 476,48	
1.03.04.001	2012	215	- 759,63	- 7.756,66
1.03.04.002	2008	231	- 242,00	- 242,00
2.02.01.001	2006	202	- 24.791,45	
2.02.01.001	2009	202	- 392.252,16	
2.02.01.001	2010	202	- 373.736,13	
2.02.01.001	2011	202	- 121.000,00	
2.02.01.001	2012	202	- 100.000,00	- 1.011.779,74
2.02.01.005	2001	216	- 19.421,76	
2.02.01.005	2002	216	- 49.352,66	
2.02.01.005	2003	216	- 37.061,49	
2.02.01.005	2004	216	- 33.435,94	
2.02.01.005	2005	216	- 38.843,79	
2.02.01.005	2006	216	- 124.509,54	
2.02.01.005	2007	216	- 248.676,51	
2.02.01.005	2008	216	- 201.474,25	
2.02.01.005	2009	216	- 1.565.255,96	
2.02.01.005	2010	216	- 136.997,64	
2.02.01.005	2011	216	- 178.511,61	
2.02.01.005	2012	216	- 1.071.711,11	- 3.705.252,26
2.02.01.009	2008	230	- 118.476,73	
2.02.01.009	2009	230	- 629.202,13	
2.02.01.009	2010	230	- 9.907,05	
2.02.01.009	2011	230	- 44.040,15	
2.02.01.009	2012	230	- 226.896,31	- 1.028.522,37
2.02.01.012	2009	235	- 88.231,61	- 88.231,61
2.02.01.014	2006	237	- 840.042,50	- 840.042,50

totale residui attivi da annullare

- 7.106.820,39 - 7.106.820,39

Il Presidente

a

Il Segretario

P.C.C.

Il Segretario

Allegato 2 - Situazione dei residui passivi da annullare

CODICE	anno provenienza	capitolo	importo da annullare	totale
1.01.01.003	2011	122	-12.324,55	
1.01.01.003	2012	122	-35.017,61	-47.342,16
1.01.02.008	2012	112	-0,01	-0,01
1.01.02.013	2012	157	-113,25	-113,25
1.01.02.017	2003	123	-900,00	
1.01.02.017	2012	123	-517,11	
1.01.02.017	2011	123	-348,00	-1.765,11
1.01.02.021	2012	119	-1.772,40	
1.01.02.021	2010	119	-10.537,30	
1.01.02.021	2011	119	-22.181,43	-34.491,13
1.01.03.001	2012	104	-0,20	-0,20
1.01.04.001	2011	110	-3.061,93	
1.01.04.001	2009	110	-391,27	
1.01.04.001	2012	110	-9.469,93	-12.923,13
1.01.04.002	2012	169	-541,84	-541,84
1.01.05.002	2012	127	-8.506,63	-8.506,63
1.01.05.004	2012	129	-0,33	
1.01.05.004	2009	129	-0,02	-0,35
1.01.05.008	2007	137	-0,02	
1.01.05.008	2006	137	-0,01	
1.01.05.008	2005	137	-0,01	
1.01.05.008	2012	137	-6.185,63	
1.01.05.008	2008	137	-0,01	-6.185,68
1.01.05.012	2012	153	-9.093,56	
1.01.05.012	2011	153	-2.947,05	-12.040,61
1.01.05.016	2012	165	-0,01	-0,01
1.01.06.001	2001	125	-3.888,63	
1.01.06.001	2002	125	-5.198,21	
1.01.06.001	2012	125	-23,80	
1.01.06.001	2004	125	-2.358,61	-11.469,25
1.01.07.002	2011	135	-3.642,41	
1.01.07.002	2012	135	-1.496,55	-5.138,96
1.01.08.001	2011	141	-2.044,09	
1.01.08.001	2010	141	-20.000,00	
1.01.08.001	2012	141	-37.905,84	-59.949,93
1.01.08.002	2009	143	-4.591,34	
1.01.08.002	2012	143	-115.646,73	