

- Consulenza a Ministero Salute per elementi di risposta a interrogazioni parlamentari su: esposizione al radon.
- Pareri alle Regioni su: radioattività in acque potabili, proposta di legge regionale sul radon nelle abitazioni.
- Pareri all'autorità giudiziaria su: esposizione di lavoratori a radon.
- Consulenza (al Ministero Salute) su: "Rapporto 2012-2013 sullo Stato Sanitario del Paese", capitolo "Radiazioni".
- Consulenza (a ISPRA) su: 1) criteri per la localizzazione di un deposito superficiale di smaltimento dei rifiuti radioattivi a bassa e media attività; 2) Annuario 2013 dati ambientali; 3) X Rapporto sulla Qualità dell'ambiente urbano.short term experts

## **Centro Nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro HIV/AIDS**

Il Centro Nazionale AIDS per la Patogenesi e Vaccini contro l'HIV/AIDS (CNAIDS) è stato costituito nel corso del 2005. Il Centro nasce come necessaria strutturazione delle attività istituzionali, scientifiche, progettuali e di coordinamento del Reparto AIDS del Dipartimento MIPI. Missione del Centro è la lotta contro l'HIV/AIDS e le sindromi associate tramite lo sviluppo di vaccini e approcci terapeutici innovativi basati sullo studio dei meccanismi patogenetici dell'infezione da HIV e della sua progressione. A tale scopo, il Centro è stato strutturato per svolgere una ricerca di tipo "traslazionale", cioè dalla ricerca di base alla sperimentazione clinica. L'organizzazione dei Reparti riflette questo tipo di approccio, necessario allo sviluppo di strategie preventive e terapeutiche. Avvalendosi del coordinamento di programmi nazionali ed internazionali e della cooperazione con l'Industria, il Centro vuole assicurare l'implementazione ed il trasferimento dei nuovi presidi preventivi e terapeutici al cittadino, garantendo una corretta sinergia tra Pubblico e Privato. Obiettivo del Centro è, infatti, assicurare i benefici della ricerca non solo ai paesi sviluppati ma, soprattutto, ai paesi dove l'infezione da HIV e l'AIDS rappresentano una grave emergenza socio-sanitaria ed economica. In questo contesto le attività del Centro, con il *know-how* scientifico e tecnologico che ne deriva, la sua leadership in network nazionali ed internazionali e le sue molteplici cooperazioni con i Paesi in via di Sviluppo e con le Agenzie Umanitarie, lo rendono un soggetto di riferimento nazionale e internazionale nella lotta contro l'HIV/AIDS.

Il Centro Nazionale AIDS è strutturato in 5 Reparti: 1) Patogenesi dei Retrovirus, 2) Interazione Virus-ospite (Core Lab di Immunologia), 3) Retrovirologia sperimentale e modelli di primati non umani (Core Lab di Virologia), 4) Sperimentazione clinica (Core Lab di Sperimentazione), e 5) Infezioni da Retrovirus nei Paesi in via di Sviluppo.

### **Resoconto attività 2014**

Oltre ai Progetti Speciali, nel 2014 il Centro Nazionale AIDS ha condotto vari altri progetti ed attività.

*Sperimentazioni cliniche (finanziate dal Ministero della Salute, dal MAE e dall'AIFA).*

Nell'ambito del Programma di sviluppo di un vaccino contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina ricombinante, biologicamente attiva, Tat di HIV-1, dopo la conclusione della sperimentazione clinica terapeutica di fase II del vaccino Tat in soggetti HIV+ in terapia HAART (ISS T-002), nel 2013 si è proceduto con l'attivazione degli otto centri clinici coinvolti nello studio osservazionale (ISS T-002 EF-UP) per l'estensione per ulteriori 3 anni del monitoraggio dei pazienti che avevano preso parte allo studio ISS T-002, con l'obiettivo di valutare la persistenza degli effetti immunovirologici indotti dall'immunizzazione con la proteina Tat. In parallelo, il Centro sta sviluppando approcci vaccinali innovativi basati sulla combinazione di Tat con la proteina strutturale Env deleta della regione V2 di HIV, in collaborazione con Novartis. La sicurezza ed immunogenicità di questo nuovo approccio vaccinale sono state valutate in uno studio clinico preventivo di fase I (ISS P-002) in tre centri clinici in Italia che si è concluso ad inizio 2014.

Inoltre il Centro sta continuando le sue attività nell'ambito del "Programma per sostenere il Ministero della Salute del Sudafrica nello sviluppo di un Programma nazionale di risposta globale all'HIV e AIDS", finanziato dal MAE. Il trial clinico di fase II terapeutico con il vaccino Tat in Sudafrica è stato completato ed è stato iniziato uno studio osservazionale di follow-up.

Infine nell'ambito della ricerca indipendente sui farmaci finanziata dall'AIFA si sta proseguendo con la sperimentazione clinica monocentrica volta a studiare l'attività anti-tumorale e la tollerabilità degli HIV-PI (indinavir) in associazione a chemioterapia convenzionale in pazienti sieronegativi affetti da sarcoma di Kaposi classico in stadio avanzato, attivato nel 2008.

*New therapeutics and immunogens generated by incorporating short RNAs and protein antigens in exosomes.*

Il Progetto approvato nell'ambito della "Ricerca Finalizzata 2010" (con scadenza prorogata al 2016) è finanziato dal Ministero della Salute.

Gli scopi principali del presente progetto sono: a) ingegnerizzare piccoli RNAi allo scopo di ottimizzarne l'incorporazione negli esosomi; b) costruire una piattaforma vaccinale CTL basata sull'utilizzo di esosomi ingegnerizzati.

Riguardo l'incorporazione di RNAi in esosomi, il progetto è stato finora così sviluppato: *Exosome incorporating sequences* (EIS) sono state clonate in un vettore d'espressione eucariotico. Le sequenze eterologhe di RNA sono state clonate nel relativo polylinker in modo da poter generare un singolo trascritto che includa sia EIS che l'RNAi. In particolare, è stata clonata la forma matura del miR146a (un miR che inibisce la trascrizione dell'mRNA di CXCR4). Il costrutto molecolare è stato trasfettato in cellule 293T e gli esosomi prodotti da queste cellule sono stati purificati. Gli esosomi contenenti sequenze miR146a sono stati utilizzati per trattare cellule della linea umana U937 che esprimono grandi quantità di CXCR4. Abbiamo verificato che le cellule trattate con gli esosomi hanno ridotto significativamente l'espressione di CXCR4. Questi dati rappresentano la prova di principio circa la funzionalità della strategia di incorporazione dei miR tramite EIS.

I risultati circa lo sviluppo della piattaforma vaccinale CTL basata sugli esosomi sono stati:

Proteine eterologhe incorporate negli esosomi ingegnerizzati vengono efficientemente cross-presentate. A questo risultato siamo arrivati per mezzo dell'analisi di cross-presentazione su PBMC da pazienti positivi per HCV trattati con esosomi incorporanti la proteina NS3 di HCV.

Proteine eterologhe incorporate negli esosomi ingegnerizzati sono immunogenici. L'immunogenicità degli antigeni eterologhi è stata valutata mediante inoculo degli esosomi a base Nefmut in topi C57 Black/6, usando esosomi incorporanti l'antigene virale HPV-E7.

Antigeni tumorali associati agli esosomi ingegnerizzati inducono linfociti citotossici (CTL) specifici in grado di bloccare lo sviluppo del tumore in protocolli di immunizzazione sia preventivi che terapeutici.

L'attività antitumorale degli esosomi a base Nefmut è stata valutata inoculando topi C57 Black/6 con cellule tumorali TC-1.

*Development of Genetic Antibodies against HIV/AIDS in the Nonhuman Primate Model.*

Il progetto finanziato dal Ministero della Salute nell'ambito del Progetto Nazionale AIDS.

*Nonhuman Primate Model for HIV/AIDS: a platform to evaluate the humoral correlate(s) of protection and to generate therapeutic antibodies against structural and nonstructural HIV-1 proteins.*

Progetto finanziato nell'ambito dell'Accordo di collaborazione ITALIA/USA.

Nel corso del 2014 il CNAIDS ha inoltre continuato il lavoro riguardante la generazione e sviluppo di anticorpi ricombinanti a catena singola (scFV) a scopo terapeutico contro HIV/AIDS. In tale ambito, RNA estratto da linee cellulari selezionate di scimmia vaccinate con Tat o Tat/ $\Delta$ V2-ENV e produttori in vitro anticorpi anti-Tat e/o  $\Delta$ V2-Env, è stato amplificato e frammenti di catene VH/VL sono stati assemblati in vettori di espressione. Tramite *phage display* abbiamo ottenuto ad oggi due anticorpi scFV contro Tat che ci proponiamo di caratterizzare estensivamente (legame, mappatura degli epitopi, attività biologiche ed attività antivirali quali ADCVI, neutralizzazione, Tat rescue, saggio della inibizione della fusione cellulare). Nel corso

del 2014, sia in ambito internazionale (AmfAR) che nazionale (Ministero della Salute, Ricerca Sanitaria) sono stati presentati progetti con l'obiettivo di sviluppare un nuovo approccio terapeutico contro HIV/AIDS basato sulla combinazione di scFV e TALEN e mirante alla "cura" contro HIV.

Nel corso del 2014, sulla base di studi precedenti sono stati presentati e finanziati due progetti (vedi attività programmata 2015):

*Valore predittivo della proteina CXCL-10 (IP-10) nella progressione dell'infezione da HCV in pazienti co-infetti HIV-1/HCV.*

Progetto finanziato nell'ambito del fellowship program 2014-2016 della *Gilead Science*. L'obiettivo del progetto è di determinare il valore predittivo della proteina CXCL-10 (IP-10) nella progressione dell'infezione da HCV in pazienti co-infetti HIV-1/HCV ed il ruolo di Tat di HIV nel modulare l'espressione di IL-10 e di DPP4.

*Fattori virali e marcatori di infiammazione identificati in pazienti sottoposti a ART e correlati ad una prognosi favorevole della malattia: la popolazione sensibile dei migranti.*

Progetto finanziato nell'ambito del *fellowship program* 2014-2016 della *Gilead Science*. L'obiettivo del progetto è di rilevare biomarcatori infiammatori e virali utili per la valutazione, il monitoraggio e la predizione dell'efficacia della terapia antiretrovirale in soggetti HIV+ autoctoni e migranti con un diverso background genetico, immunologico e virologico.

*Studi mirati alla caratterizzazione molecolare e di sequenza di regioni variabili e costanti della gp120 di HIV in varianti del virus che si selezionano nei differenti stadi della malattia.*

Progetto finanziato dal Ministero della Salute nell'ambito del Progetto Nazionale AIDS.

Nel corso del 2014, sono stati completati studi mirati a caratterizzare le varianti di HIV-1 sottotipo C (il sottotipo più rappresentato a livello globale ed estremamente diffuso in Africa Sub-Sahariana) isolate da individui sudafricani e dello Swaziland a diverso stadio della malattia (stadio di infezione recente, stadio cronico e stadio tardivo). Questi studi hanno dimostrato che nella fase cronica della malattia si selezionano varianti che mostrano un allungamento della sequenza aminoacidica della regione variabile V1 della gp120, insieme ad un aumento dei siti putativi di glicosilazione in questa regione ed una diminuzione della carica elettrica totale della regione V5 che tende a diminuire nella transizione da infezione recente a infezione cronica e ad aumentare nuovamente nel passaggio alla fase tardiva. Anche le regioni costanti della gp120 vanno incontro a cambiamenti nella fase cronica, in particolare vengono selezionate varianti che presentano un aumentato numero di siti sotto pressione selettiva positiva nella regione C3, la maggior parte dei quali costituita da siti putativi di glicosilazione. Questi siti si trovano principalmente nella regione alfa-2 elica della porzione C3 e in prossimità dei siti di legame ai recettori cellulari per le chemochine. L'interpretazione di questi dati è che nella fase cronica della malattia si selezionano, nelle regioni variabili e costanti menzionate, varianti che consentono al virus di eludere il riconoscimento da parte della risposta immunitaria specifica per HIV. I risultati ottenuti sono stati pubblicati in riviste scientifiche *peer reviewed*, ad alto *Impact Factor*.

## Centro Nazionale di Epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute

Il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) si caratterizza e qualifica per l'approccio disciplinare e l'applicazione ad argomenti di salute rilevanti per la popolazione italiana. Questa ultima caratteristica rende conto dell'ampia varietà di temi affrontati e di attività condotte.

Il Centro opera attraverso l'integrazione di attività di servizio e di ricerca epidemiologica applicata nella sanità pubblica, con speciale attenzione a fornire risposte ai problemi scientifici dell'SSN, del Ministero della Salute, dell'AIFA, degli Assessorati Regionali alla Salute e delle ASL.

È da sottolineare l'elevato grado di interazione presente tra il CNESPS e le strutture territoriali, oltre che centrali, dell'SSN dovuta allo svolgimento di attività di ricerca e servizio in molti ambiti di competenza dei Dipartimenti di Prevenzione delle regioni e province autonome e che i tre settori di attività che caratterizzano il CNESPS quali l'epidemiologia, la sorveglianza e la promozione della salute per definizione richiedono studi di popolazione e quindi la collaborazione degli operatori di strutture territoriali.

Nel Centro vengono condotte attività di consulenza e avvio di rilevazioni ad hoc in risposta a richieste provenienti dall'SSN. Tale tipo di attività è documentata nel consistente elenco di occasioni nazionali e internazionali in cui il personale del Centro è chiamato ad agire come consulente o esperto.

Il CNESPS svolge da anni attività di formazione rivolta al personale dell'SSN sia con corsi brevi di tipo frontale nella propria sede che nelle regioni che ne fanno richiesta. Nel 2014 è proseguita l'attività di realizzazione del Master Universitario di II livello in Epidemiologia Applicata nella Regione Calabria e sono state avviate le attività per rispondere ad un'analogha richiesta della Regione Sicilia.

Alcuni reparti hanno realizzato corsi ad hoc, altri hanno unito le loro competenze per creare corsi che avessero un approccio multidisciplinare.

Il Centro interagisce con i principali istituti stranieri di salute pubblica e con numerosi organismi internazionali quali la WHO, *Regional Office for Europe* – EURO e *Headquarters* – HQ, e le istituzioni statunitensi (CDC, NIH), con l'UE (DGSANCO, *DG Research*, EMA, ECDC).

La maggior parte delle attività vengono condotte su finanziamenti a progetti o su convenzioni i cui committenti principali sono istituzioni europee, altre istituzioni internazionali, regioni, Ministero della Salute. Gran parte delle attività così commissionate prevedono e richiedono il supporto di personale aggiuntivo a progetto, essenziale per il mantenimento degli impegni presi. Le convenzioni e gli accordi di collaborazione così stipulati comportano una notevole mole di attività amministrativo-gestionale espletata nel Centro.

L'attività scientifica del Centro viene condotta in nove Reparti tematici, un Ufficio di Statistica (interlocutore ufficiale del Sistema Statistico Nazionale), una Unità di Formazione e Comunicazione e il Registro di Procreazione Medico Assistita (quest'ultima organizzata dal 2006 come una unità indipendente). La gestione delle attività amministrative e di supporto tecnico alla ricerca e sorveglianza viene condotta da varie segreterie dedicate (amministrativa per contratti, convenzioni e acquisti, per la gestione del personale, per le missioni, per la documentazione, per il supporto editoriale grafico) collocate presso la Direzione in collaborazione con le segreterie dei singoli Reparti e gruppi di attività.

Risorse Umane: all'inizio del 2014 il Centro include circa 152 persone, di cui 90 a tempo indeterminato, più 1 comando, assegnate alle seguenti strutture:

- Reparto Epidemiologia Clinica e Linee Guida
- Reparto Epidemiologia dei Tumori
- Reparto Epidemiologia delle Malattie Cerebro e Cardiovascolari
- Reparto Epidemiologia delle Malattie Infettive
- Reparto Epidemiologia Genetica
- Reparto Farmacoepidemiologia
- Reparto Salute della Donna e dell'Età Evolutiva
- Reparto Salute della Popolazione e suoi Determinanti
- Reparto Salute Mentale
- Ufficio di Statistica
- Registro PMA
- Direzione, Unità di Formazione e Comunicazione e Segreterie

Inoltre nel Centro vi sono 44 unità di personale tempo determinato a carico di progetti di ricerca e sette unità di personale a tempo determinato a carico di fondi ISS.

Ulteriori dieci unità sono presenti nel Centro a vario titolo, tirocinanti, dottorandi, borsisti e contrattisti di collaborazione coordinata e continuativa.

Circa il 65% del personale che opera nel CNESPS ha una laurea come titolo di studio, la laurea più frequente è quella in Medicina e Chirurgia, seguita da statistica e biologia. Circa il 42% dei laureati ha un ulteriore titolo di studio (specializzazione, master, ect). La maggior parte dei diplomati è impegnata in attività amministrative. Circa il 15% del personale del CNESPS è impegnato (anche solo parzialmente) in attività amministrative.

Risorse economiche: la quasi totalità delle risorse economiche gestite nel Centro proviene da accordi di collaborazione con istituzioni esterne. Alla fine del 2014 ne risultano attive nel Centro 132 (tra accordi di collaborazione e convenzioni di ricerca). Il numero di convenzioni per anno di calendario dal 2002 al 2013 è molto variabile e non è proporzionale all'importo generale del finanziamento disponibile. Nel 2014 il Centro ha effettuato 726 procedure per missioni dei propri dipendenti o rimborsi di collaboratori. La disponibilità di risorse economiche da gestire direttamente richiede al Centro una notevole mole di lavoro amministrativo.

## **Resoconto attività 2014**

Per la descrizione delle attività condotte su specifici argomenti di salute si rimanda alla relazione delle singole unità operative presenti nel Centro. In questo resoconto viene invece sintetizzata l'attività condotta nel 2014 classificata per tipologia (ricerca, sorveglianza, formazione, comunicazione) e per interlocutori preferenziali al fine di fornire un quadro generale di come il CNESPS contribuisca in modo istituzionale al ruolo dell'ISS nel SSN. La classificazione delle attività per tipologia in molti casi è arbitraria dato che attività di sorveglianza implicano la formazione e la comunicazione e generano occasioni di ricerca, tuttavia sembra opportuno mettere in evidenza le componenti più rilevanti che caratterizzano l'attività. Un paragrafo a parte è dedicato alle attività che l'Ufficio di Statistica svolge per tutto l'Istituto, mentre le attività scientifiche dello stesso gruppo sono inserite nel rendiconto generale. Inoltre un paragrafo a parte sottolinea le numerose interazioni del CNESPS con altre strutture dell'ISS.

### *Attività di ricerca epidemiologica*

- Rischio cardiovascolare: attraverso la banca dati del Progetto CUORE-Epidemiologia e prevenzione delle malattie cardio-cerebrovascolari, in collaborazione con il gruppo

MONICA Brianza è stata realizzata la funzione di rischio CUORE delle malattie cardiovascolari a 20 anni: la popolazione MATISS è stata utilizzata per la validazione della funzione di rischio. In seguito con lo stesso gruppo la funzione di rischio cardiovascolare a 20 anni è stata migliorata attraverso l'inserimento della familiarità e dello stato socio-economico; i risultati ottenuti sono stati pubblicati. È iniziata l'analisi relativa alla associazione fra fattori di rischio cardiovascolare e tumori.

- Studio sulla componente genetica dell'aterosclerosi: ha confermato il ruolo determinante dell'età nei processi di invecchiamento dei vasi sanguigni. Inoltre, si è osservato che i fattori genetici hanno un effetto parziale (32-49%) sulla rigidità e sullo spessore dei vasi sanguigni. Il contributo delle esperienze e abitudini condivise da gemelli, legate principalmente ai primi anni di vita, è marginale, mentre la componente ambientale non condivisa (esperienze individuali, stili di vita o altre esposizioni nei singoli gemelli) spiega una porzione non trascurabile della variabilità delle misure studiate (dal 25% al 37%). Durante il 2014 è terminata anche la seconda fase della ricerca, per cui i gemelli che avevano partecipato nel 2009 sono stati nuovamente sottoposti a visite ed esami ecografici presso 4 ospedali universitari (Padova, Perugia, Terni, Roma) per il follow-up dello studio.
- Epigenetica dell'invecchiamento: sono stati pubblicati i risultati della sopravvivenza degli nonagenari che avevano partecipato al progetto GEHA sulla genetica del *Healthy Aging*. È iniziata una collaborazione con il gruppo spagnolo del *Department of Immunology and Oncology del National Center for Biotechnology, CNB-CSIC*.
- Invecchiamento - Coorti ILSA e IPREA: sono proseguite le attività di gestione, aggiornamento e analisi nell'ambito delle coorti longitudinali ILSA (*Italian Longitudinal Study on Aging*) e IPREA (*Italian Project on the Epidemiology of Alzheimer's Disease*). Per la coorte ILSA, il follow-up di mortalità totale e per causa dei soggetti copre un periodo di osservazione di oltre 20 anni. Tra le nuove analisi in itinere, particolarmente interessanti appaiono le associazioni tra diabete, consumo di alcol e patologie cardiovascolari. Sono proseguite le attività della Ricerca Finalizzata 2009 (*Impact of neurological aging and cognitive impairment on hospitalization and mortality in an Italian elderly general population cohort*) che integra dinamicamente il progetto IPREA. È stata portata a termine l'indagine sullo stato in vita ed il successivo record linkage dei deceduti con gli archivi ISTAT di mortalità. Sempre nell'ambito della coorte IPREA, è stato condotto uno studio sulla relazione tra deficit cognitivo e atrofia dell'ippocampo, rilevata nel sub-campione IPREA sottoposto a RMN. I risultati dello studio suggeriscono un'associazione tra riduzione del volume dell'ippocampo e disturbi della memoria, supportando la validità dell'utilizzo della volumetria ippocampale come bio-marcatore dei disturbi mnesici.
- È proseguita l'attività del nodo certificato del GARN per la definizione di attività condivise di standardizzazione set comuni di indicatori relativi alle banche dati di studi di popolazione propeudeutici ai Progetti JPND e confluenza nel network internazionale LIASA.
- Studio SETIL: sono stati pubblicati i risultati dello studio sull'esposizione personale a benzene in un campione di casi e controlli partecipanti allo studio multicentrico italiano SETIL sui fattori di rischio per la leucemia infantile.
- Studio Transexpo: si è concluso il progetto *Transexpo Feasibility in Italy*, per la valutazione di fattibilità in Italia di uno studio sull'incidenza di leucemia infantile tra i bambini residenti in edifici che ospitano trasformatori elettrici, in modo da poter

- contribuire ad un più ampio studio internazionale. Il progetto italiano si è incentrato sulla realizzazione di studi pilota nelle città di Roma e Milano.
- INTERPHONE: è proseguita la collaborazione nell'ambito del consorzio alle attività di analisi e presentazione dei risultati di tre studi su fattori di rischio per i tumori intracranici: (a) antecedenti clinici (allergie, epilessia, traumi cranici) e rischio di glioma e meningioma; (b) esposizione a rumore e rischio di neurinoma del nervo acustico; (c) esposizione a raggi X e rischio di tumori intracranici. In preparazione i draft dei manoscritti relativi alle analisi (b), non ancora pubblicati.
  - Cosmic: è proseguita l'attività di collaborazione al progetto internazionale COSMIC. Pubblicato un articolo su mortalità per causa in coorti europee e nord-americane di piloti e assistenti di volo esposti a radiazione cosmica.
  - Studio MUBICOS (*MUltiple BIRTH Cohort Study*): si tratta di uno studio che segue per alcuni anni una coorte di gemelli arruolati alla nascita in 8 città italiane e di cui i più grandi hanno ora circa 4 anni. Nello studio sono stati analizzati i dati sulle infezioni respiratorie precoci e 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. Lo studio intende arruolare una coorte di neonati gemelli (circa 1000 coppie) e i loro genitori costruendo una risorsa per la ricerca futura su gravidanza gemellare, genetica, epigenetica, sul ruolo che i fattori del periodo prenatale esercitano sulla salute materna, sulla salute del feto e sul suo sviluppo successivo.
  - Assunzione di acido folico e rischio di gravidanze gemellari: sono state arruolate circa 400 mamme di gemelli, circa 300 mamme di non gemelli e raccolti circa 500 campioni di saliva. Dai 550 campioni di saliva è stato estratto il DNA e sono stati genotipizzati 48 SNP che sono coinvolti con il metabolismo dell'acido folico e/o con la gemellarità.
  - Stime meta-analitiche delle componenti genetica ed ambientale della sclerosi multipla: sono state prodotte per la prima volta sulla base di tutti gli studi rilevanti di tipo gemellare pubblicati sull'argomento nella letteratura internazionale.
  - Studi sui determinanti genetici e ambientali del benessere psicologico, del comportamento e della salute mentale: la ricerca sulle basi genetiche del pregiudizio, in collaborazione con il SISSA di Trieste per i gemelli tra i 20 e i 40 anni, e lo studio SPES, sulla prevenzione degli episodi depressivi e psicotici, in collaborazione con l'Università di Udine, che prevede la partecipazione di gemelli dagli 8 ai 30 anni e delle loro famiglie. Entrambi gli studi si stanno svolgendo in Friuli Venezia Giulia, ma lo SPES verrà esteso ad alcune zone della Lombardia. Sono stati pubblicati due studi sulla relazione di alcune caratteristiche della personalità legate al temperamento e al carattere con tratti di tipo schizofrenico e con tratti di tipo autistico. Sono state condotte analisi preliminari sul peso della componente genetica e di quella ambientale dell'empatia misurata tramite la scala *Empathy Quotient* (EQ, *Baron-Cohen*).
  - Studio delle patologie asbesto-correlate: studio sui mesoteliomi anche in collaborazione con ISPELS (ora in INAIL); studio del rischio riproduttivo in aree inquinate in collaborazione con l'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR di Pisa.
  - Antibiotico-resistenza: in collaborazione con Dipartimento MIPI è stato condotto uno studio sull'epidemiologia della resistenza ai carbapenemi di *Klebsiella pneumoniae* ed uno studio clinico sui fattori di rischio per mortalità da *Klebsiella pneumoniae*.
  - Studio caso-controllo sull'epidemia di epatite A: associata al consumo di frutti di bosco congelati, che si è verificata in Italia a partire da gennaio 2013. Le indagini sono state condotte da una task force attivata dal Ministero della Salute in cui erano coinvolti

esperti dello stesso Ministero, dell'ISS e dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia-Romagna.

- Rarecare: aggiornamento e diffusione delle stime di incidenza, sopravvivenza e prevalenza dei tumori rari in Europa. Analisi preliminari dello studio pilota sulla centralizzazione dei percorsi diagnostici e terapeutici dei tumori rari in Europa. Organizzazione della tavola rotonda su "Tumori rari in Italia: sorveglianza e valutazione dell'accesso a diagnosi e trattamento". Coordinamento scientifico del Rapporto AIRTUM 2015 su Indicatori epidemiologici dei tumori rari in Italia. Definizione del piano di analisi e raccolta dati.
- Tumori pediatrici: è proseguito il progetto CCM 2012 "I pazienti lungo sopravvivenza per neoplasie in età pediatrica e adolescenziale" che analizza prevalenza e sequele di casi pediatrici rilevati dai registri tumore Italiani. Pubblicata una prima stima dei prevalenti con diagnosi di tumore pediatrico nelle aree dei registri partecipanti allo studio nel Rapporto AIRTUM 2014 su Prevalenza e Guarigione; analizzate le sequele di ricoveri ospedalieri dei sopravvivenza a tumori pediatrici attraverso un record linkage individuale tra i dati dei registri e le schede di dimissione ospedaliera per i registri del Piemonte e del Veneto.
- Mortalità, incidenza oncologica e ricoveri ospedalieri nei Siti di Interesse Nazionale per le Bonifiche (SIN): in collaborazione con AIRTUM: pubblicata una monografia che riguarda i 18 SIN afferenti ad aree coperte da Registri Tumore.
- Studio di incidenza di Diabete Mellito di Tipo 1 per i bambini di 0-4 anni basati su fonti di dati correnti: è stato messo a punto un algoritmo di selezione della SDO per la selezione dei nuovi casi che ha consentito, per la prima volta, di stimare, a livello nazionale e per tutte le regioni italiane (anche quelle non coperte da registri di patologia), le prime ospedalizzazioni come *proxy* di incidenza di questa patologia per gli anni 2005-2010.
- Fenomeno Suicidario: studi epidemiologici condotti in collaborazione con NESMOS (U.O.C. di Psichiatria, Centro Studio e Prevenzione dei Disturbi dell'Umore e del Suicidio, Università La Sapienza). In particolare, attraverso l'analisi del dato di mortalità di fonte Istat è stata effettuata un'analisi dell'andamento del fenomeno in relazione alla crisi economica del 2008; è stata inoltre effettuata un'analisi aggiornata della variabilità del fenomeno a livello regionale.
- Studio Observant: è stato aggiornato il follow-up dei pazienti a 1 anno dalla procedura cardiaca di impianto di valvola cardiaca (TAVI o AVR) e sono stati completati alcuni lavori scientifici sull'argomento (1 lavoro pubblicato e 1 lavoro in revisione). Sono state avviate e sono al momento in fase di completamento le attività di monitoraggio clinico previste dalla ricerca finalizzata "TAVI versus traditional approaches in treatment of severe and symptomatic aortic stenosis patients": sono in fase di completamento anche altre attività previste nel progetto. Sono state inoltre implementate 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 Emilia Romagna.
- Studio PRIORITY: sono state avviate le prime analisi per la predizione a lungo termine (10 anni) di eventi avversi in una popolazione di pazienti sottoposti a intervento di BPAC isolato.
- Studio OPTION: sono state avviate le formalità organizzative necessarie all'avvio dello studio sul trattamento del Forame Ovale Pervio a cui hanno aderito 60 neurocardiologie

Italiane. È stato prodotto e presentato il software per la realizzazione dell'arruolamento on-line dei pazienti e la raccolta dati.

- Studio gestione dei pazienti nel post-infarto: sono proseguite le attività di collaborazione con il gruppo della Cardiologia Riabilitativa. È stato pubblicato l'articolo riguardante le prime analisi svolte nell'ambito di tale collaborazione.
- Studio su aspetti psicosociali dell'epilessia, per cui è attiva una specifica rete di collaborazione con gli IRCCS di Neurologia e Psichiatria italiani: tale studio si prefigge vari obiettivi, tra i quali: descrivere e caratterizzare i pazienti con epilessia afferenti agli IRCCS nei loro aspetti sia clinici epilettologici, sia di salute mentale, salute fisica, qualità della vita, e carico familiare; raccolta dati su trattamenti e identificare aree critiche oggetto di interventi. Lo studio ha disegno trasversale e viene condotto presso i reparti di degenza, i *day hospital* e gli ambulatori dei sei IRCCS italiani di neurologia e psichiatria. Vengono inclusi nello studio i pazienti non istituzionalizzati con epilessia che afferiscano alle suddette strutture di ciascuno degli IRCCS. Il reclutamento, su base consecutiva, ha già condotto all'arruolamento di circa 800 pazienti.
- Valutazione dell'atteggiamento della popolazione generale a partecipare a studi di ricerca scientifica: nel 2014 è stata effettuata l'analisi della indagine KAP condotta negli anni 2012-13 su 5000 potenziali donatori del Registro Nazionale Gemelli, per endpoints non ancora sufficientemente investigati nel *population-based biobanking*.
- Studi su aspetti etici della ricerca: qualità della normativa etica della ricerca. Storia e aspetti normativi dei conflitti d'interesse nel mondo scientifico ed in particolare in quello clinico.
- Modello per la valutazione dell'impatto delle diverse strategie di vaccinazione per il controllo e l'eliminazione del morbillo: a sostegno dell'impegno per l'eliminazione del morbillo in Italia è stato sviluppato un modello sulla diffusione del morbillo nella popolazione italiana e per la valutazione di effetto di campagne di vaccinazioni su diversi target di età (vaccinazioni *catch-up*).
- Studio sull'immunogenicità del vaccino anti-epatite B a 19 anni dalla somministrazione: analisi e diffusione dei risultati dello studio che ha dimostrato la persistenza degli anticorpi a distanza di 19 anni dal ciclo primario di immunizzazione.
- Studio Enfasi scuole: coordinamento del progetto CCM Ministero della Salute Monitoraggio degli effetti della legge 3/2003 e del Decreto Legge 104/2013 "Divieto di Fumo per la tutela della salute nelle scuole". Il progetto svolto in collaborazione con il MIUR e con il coinvolgimento delle Regioni e delle ASL/ASP disponibili. È stato realizzato uno studio multi-regionale e osservazionale per rilevare la linea di base su cui misurare l'effetto della recente norma che vieta il fumo non solo nella scuola ma anche nelle aree circostanti. Lo studio è stato condotto su scuole campione in 12 Regioni.
- Programma di promozione della salute mentale nelle scuole: si sta lavorando, in collaborazione con alcune scuole e Dipartimenti di Salute Mentale, alla messa a punto di un adattamento per le scuole medie inferiori del "Definizione di obiettivi e soluzione di problemi", già disponibile per le scuole medie superiori.
- Studio Prevenzione della depressione post partum: delle 1370 donne sottoposte a screening, 104 (7.6%) sono risultate positive al test di screening per la depressione. I confronti pre-post per i soggetti che hanno concluso il trattamento hanno evidenziato un generale miglioramento della condizione, significativo sotto il profilo statistico oltre che clinico in tutte le dimensioni psicopatologiche e di benessere considerate.

- Costruzione e validazione di strumenti di valutazione di aspetti clinici e di personalità correlati alla salute: sono stati finalizzati e pubblicati alcuni lavori relativi a: la costruzione e validazione di uno strumento per la misurazione della esperienza del clinico nel rapporto medico paziente; la validazione e la valutazione delle proprietà psicometriche della versione italiana della scala di Jefferson per la valutazione dell'empatia; i valori normativi per la popolazione italiana adulta delle forme parallele del più importante test neuropsicologico di memoria verbale, il *Rey Auditory Verbal Learning Test*; l'invarianza di misurazione dello strumento ECR per la valutazione dello stile di attaccamento in diverse popolazioni. Gli strumenti cui si riferiscono i lavori possono essere utilizzati sia nell'ambito di programmi e progetti di ricerca che nella pratica clinica.
- Analisi di aspetti strutturali e modelli assistenziali dei servizi di salute mentale: è stata condotta una rassegna sull'attività di *Health Services Research* svolta in Italia negli ultimi due decenni, che ne descrive i risultati e ne traccia le implicazioni.
- IGEA: (sistema per l'integrazione delle cure e dell'assistenza per le persone con malattie croniche) In collaborazione con il Centro di documentazione della regione Piemonte (DORS) è stata condotta una ricognizione delle esperienze esistenti direttamente riconducibili ai progetti di gestione integrata delle malattie croniche e di alcune patologie specifiche quali diabete, BPCO, scompenso, ictus, demenza. I risultati preliminari dell'indagine sono stati presentati nel corso del Convegno IGEA [[www.epicentro.iss.it/igea](http://www.epicentro.iss.it/igea)].
- Studio longitudinale sull'aderenza agli standard di cura in soggetti con epatocarcinoma nella pratica clinica: studio prospettico di 3 anni su 92 pazienti con carcinoma epatocellulare (HCC) con lo scopo di fornire una descrizione del quadro epidemiologico, diagnostico e terapeutico dei pazienti con HCC in un unico centro di riferimento del sud Italia e di valutare la sopravvivenza dei pazienti con HCC, secondo i programmi di sorveglianza e aderenza agli attuali standard di trattamento basati sul sistema di stadiazione BCLC.
- Sterilità, disfunzione sessuale e complicanze endocrino-metaboliche in uomini e donne affetti da patologie oncologiche ed ematologiche: è proseguita l'attività di monitoraggio dell'offerta ed esito nei centri PMA. Censimento dei centri italiani che offrono percorsi dedicati/integrati con un counselling mirato per la preservazione della fertilità delle pazienti oncologiche. Identificazione delle attività di crioconservazione di gameti femminili (ovociti) e di crioconservazione di tessuto ovarico.
- Studio Apache di Profilassi antibiotica in chirurgia elettiva pediatrica: promozione dell'appropriatezza d'uso. L'obiettivo primario dello studio è valutare l'impatto di un programma multidisciplinare e multiprofessionale per l'implementazione delle raccomandazioni delle Linee Guida per la profilassi perioperatoria in chirurgia elettiva pediatrica. Durante il 2014 sono stati conclusi gli interventi di formazione e la rilevazione post-intervento dei dati sulla profilassi antibiotica. I risultati dello studio sono in fase di analisi.
- Studio *ProChange* di coorte sul profilo beneficio-rischio della profilassi con anticoagulanti in chirurgia protesica dell'anca e del ginocchio: obiettivo dello studio è confrontare l'incidenza degli eventi clinici tromboembolici ed emorragici nei pazienti in profilassi con anticoagulanti sottoposti a chirurgia protesica di anca e di ginocchio, rispetto alla popolazione di pazienti inclusa nelle sperimentazioni cliniche, e paragonare il profilo beneficio-rischio degli anticoagulanti nuovi e tradizionali. Nel 2014 è iniziata la raccolta dati attraverso una piattaforma informatica dedicata allo studio.

- Farmaco-utilizzazione, appropriatezza d'uso dei farmaci, valutazione del rischio/beneficio e farmacovigilanza: uso di triptani nella popolazione, uso di tiotropio nelle formulazioni Handihaler e Respimat, farmaci biosimilari, sostituzione tra farmaci equivalenti e adesione alla terapia nelle persone con diabete, uso di farmaci antiipertensivi in gravidanza, uso dei farmaci e allattamento.
- A partire da un segnale di farmacovigilanza emerso a livello europeo, che ha sollevato dubbi sul profilo di sicurezza del tiotropio Respimat, rispetto alla formulazione Handihaler, è stato condotto nella popolazione della regione Umbria lo studio sui fattori prognostici, associati all'uso di ciascuna formulazione, che possono spiegare almeno in parte il segnale osservato. Lo studio è in corso di pubblicazione nella rivista *BMJ open*.
- La cefalea da abuso di farmaci (*medication-overuse headache*) è una patologia che ha nel sintomo "mal di testa" la sua manifestazione principale e nell'utilizzo di farmaci anti-emicrania la sua causa. Con l'obiettivo di descrivere l'utilizzo dei triptani nella popolazione e di quantificare il fenomeno del sovra utilizzo è stato condotto uno studio nella popolazione della Regione Umbria e della ASL di Vercelli. I risultati di questo studio hanno consentito di quantificare il fenomeno dell'overuse da triptani nella popolazione e di valutarne il rischio per singola molecola.
- Analisi della prescrizione farmaceutica nella regione Umbria: in particolare è stato valutato l'andamento temporale e geografico delle categorie terapeutiche a maggior prescrizione nella popolazione.
- Analisi della sostituzione tra farmaci equivalenti e adesione alla terapia nelle persone con diabete nella popolazione residente nella Regione Umbria: con l'obiettivo di verificare se la sostituzione tra differenti prodotti contenenti lo stesso principio attivo possa modificare l'adesione alla terapia.
- Farmaci biosimilari: allo scopo di indagare la frequenza con la quale, nella pratica clinica, si verifica una sostituzione fra prodotti biologici di una categoria terapeutica è stata condotta, nella Regione Umbria, un'analisi preliminare sul fenomeno dello switch nei pazienti utilizzatori di eritropoietine.
- Studio multicentrico sulla sicurezza dei farmaci e vaccini in pediatria: attualmente partecipano allo studio 11 centri clinici (ospedali pediatrici, o dipartimenti universitari di pediatria) di 8 Regioni italiane. Obiettivo dello studio è stimare il rischio di ospedalizzazione associato all'assunzione di farmaci e/o vaccini per le seguenti patologie: piastrinopenie; lesioni esofago-gastroduodenali; problemi neurologici; malattie muco-cutanee non infettive e vasculiti.
- Uso dei farmaci e allattamento: è stato condotto uno studio descrittivo multicentrico sui contenuti informativi dei cartellini di dimissione neonatali; studio multicentrico sugli effetti delle pubblicità delle formule di proseguimento, in collaborazione con l'IRCCS Burlo Garofolo di Trieste; uno studio quali-quantitativo di Conoscenze, Atteggiamenti e Pratiche (CAP) sull'uso dei farmaci in allattamento, farmacovigilanza e fitosorveglianza.
- È stato condotto uno studio per confrontare i modelli d'uso dei farmaci antipertensivi nelle donne in gravidanza con le raccomandazioni della linea guida europea ESH-ESC (*European Society of Hypertension & European Society of Cardiology*). È stata anche valutata l'associazione tra l'uso di farmaci non raccomandati e fattori di salute e socio-demografici.
- Classificazione delle esposizioni a pesticidi (fitofarmaci e biocidi): messa a punto di un sistema armonizzato condivisibile a livello europeo, a supporto degli stati membri per la

rilevazione e trasmissione alla CE dei dati sui casi di intossicazione acuta associati a questa categoria di agenti, come previsto da specifica norma.

- Revisione della letteratura per la stesura di protocolli per il miglioramento delle coperture vaccinali nei soggetti con patologie croniche a livello nazionale.

#### *Progetti e Joint Actions Europei ed internazionali*

- TELL ME: nel 2014 il Progetto europeo Transparent communication in Epidemics: Learning Lessons from experience, delivering effective Messages, providing Evidence finanziato da EU (Seventh Framework Programme) è giunto al suo terzo e ultimo anno di attività. È stata messa a punto una guida sulla comunicazione del rischio dedicata ad attori istituzionali che contiene un set integrato di tecniche, strumenti e strategie da utilizzare nella gestione dei processi comunicativi attraverso le fasi pandemiche verso i principali gruppi target di riferimento identificati nel modello di comunicazione elaborato in TELL ME.
- ASSET: nel corso dell'anno 2014 è stato assunto il Coordinamento Scientifico del Progetto Europeo, acronimo di *Action plan on Science in Society related issues in Epidemics and Total pandemics* che combina saperi propri della sanità pubblica (dalla ricerca epidemiologica a quelle sui vaccini) con scienze sociali e di comunicazione condotto da un Consorzio di 14 partner di diversa natura, enti governativi, istituzioni, associazioni, agenzie.
- EURO MoMiH e Rete MedPreMIER: è stato avviato lo studio per l'identificazione di indicatori da introdurre nella sorveglianza epidemiologica a livello europeo per il monitoraggio delle malattie infettive nelle popolazioni migranti. Indagine sulle procedure e attività di screening per i migranti in entrata nei Paesi Europei e nei Paesi del Mediterraneo e del Mar Nero per la Preparazione e Controllo delle Malattie Infettive Emergenti e Riemergenti.
- *MediLabSecure*: nell'ambito delle attività di preparedness alla risposta a emergenze è stata condotta un'indagine sul coordinamento tra i sistemi di sorveglianza ai punti di ingresso e i sistemi di sorveglianza nazionale in 4 Paesi del Mediterraneo nel quadro delle *International Health Regulation 2005*. Inoltre si è partecipato all'indagine nei Paesi Europei sulla intersectorialità dei piani di preparazione alle emergenze nel quadro della nuova Decisione Europea sulle minacce transfrontaliere per la salute (consorzio europeo CELESTE). È stata svolta la valutazione del livello di integrazione della sorveglianza delle malattie emergenti virali (virus respiratori e arbovirus) nei tre settori del progetto (virologia umana, animale ed entomologia medica) nei Paesi del Mediterraneo e Mar Nero.
- VENICE 3: indagine tra gli esperti in vaccinologia dei paesi europei finalizzata a valutare la qualità e la completezza dei dati di copertura vaccinale raccolti e pubblicati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità al fine di migliorarne la fruibilità.
- *HProImmune*: indagine sugli ostacoli alla vaccinazione e sulle migliori pratiche per promuovere l'adesione alle vaccinazioni negli operatori sanitari.
- IMOVE: valutazione dell'efficacia del vaccino antiinfluenzale stagionale a livello nazionale e invio dei dati per l'analisi a livello europeo.
- CHRODIS-JA: partecipazione alla *European Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle*, programma europeo *Health programme 2008-2013*. Rappresenta un'azione congiunta europea dedicata alle malattie croniche e alla promozione dell'invecchiamento "in salute" nel corso della vita, mira a promuovere lo scambio di buone pratiche tra i Paesi europei. Il progetto ha avuto inizio

il primo gennaio 2014 e ha la durata di 39 mesi. Il WP7, *Diabetes: a case study on strengthening health care for people with chronic diseases*, coordinato dall'ISS, affronta tutti gli aspetti relativi a una patologia complessa come il diabete, dalla prevenzione al management, al miglioramento della cooperazione fra Stati per un'azione efficace di contrasto alla cronicità. Al WP7 partecipano 35 partner di 17 Nazioni.

- EUROTRACS: (EUROpean Treatment & Reduction of Acute Coronary Syndromes cost analysis): coordinamento del WP2 (dissemination).
- HEPCOM: partecipazione al progetto della Comunità Europea (DGSANCO) *Promoting healthy eating and physical activity in local communities*.
- JA RARHA (*Joint Action on Reducing Alcohol Related Harm*) e ITA-RARHA: l'Osservatorio Nazionale Alcol, (ONA) prende parte alla JA europea come WP leader e presentare in ambito europeo l'*Evaluation Plan* dell'intera JA. È stata avviata l'indagine pilota nazionale per la *survey* europea rivolta alla rilevazione di consumo di alcol e rischi correlati rilevati con metodologia standardizzata CAPI. Sono state realizzate due *survey*, è stata prodotta la revisione delle attuali linee guida nell'ambito dell'identificazione precoce del consumo rischioso e dannoso di alcol e dell'intervento breve. I risultati sono stati condivisi nell'*European Expert Meeting Low risk drinking guidelines and standard drink definitions* organizzato a Roma e nella sesta *European Conference on Alcohol* a Bruxelles *Low risk drinking guidelines. Science underpinnings and public health policy implications for alcohol related harm reduction* I report sono stati adottati formalmente dal *Management Group Meeting* della JA. L'attività internazionale è allineata ad attività nazionali di supporto al Progetto Europeo (ITA-RARHA) con un accordo CCM – Ministero della Salute).
- BISTAIRS *Project - Good practice on Brief InterventionS in the Treatment of Alcohol use disorders In Relevant Setting*: nel 2014 nell'ambito del WP7 – *Guidelines* (ISS leader) è stata avviata la Delphy Survey nei contesti di Assistenza Sanitaria Primaria, Pronto Soccorso, Luoghi di Lavoro e Servizi Sociali. Tutti i risultati finora raggiunti sono disponibili sul sito web dedicato <http://www.bistairs.eu/>.
- ODHIN *Project – Optimizing delivery of health care interventions*: l'obiettivo del progetto è migliorare l'erogazione degli interventi sanitari attraverso una miglior comprensione delle modalità di trasferimento dei risultati della ricerca clinica nella pratica quotidiana. I programmi di Identificazione Precoce del consumo rischioso e dannoso di alcol ed Intervento Breve (IPIB) nei contesti di Assistenza Sanitaria Primaria sono stati analizzati come casi di studio per sviluppare uno strumento per la valutazione della loro attuazione nella pratica clinica. Tutti i risultati delle attività sono stati presentati nel corso del workshop conclusivo del progetto che si è svolto nell'ambito della 6th *European Alcohol Policy Conference* (Bruxelles, 27-28 novembre 2014) e sono disponibili sul sito <https://sites.google.com/site/odhinproject/>.
- ALICE RAP *Project – Addiction and Life Styles in contemporary Europe reframing addiction project*: le attività del progetto sono rivolte a promuovere sinergie tra le scienze relative all'uso di sostanze ed i comportamenti di dipendenza. I risultati conseguiti e le pubblicazioni prodotte nel corso del 2014 sono disponibili sul sito web <http://www.alicerap.eu/>. Altre iniziative e protocolli di studio inerenti l'alcol sono stati rivolti a: disseminazione dei risultati della JA ECHIM (*European Community Health Indicators Monitoring*); proseguimento della collaborazione con la rete internazionale INEBRIA (*International Network on Brief Intervention for Alcohol & Other Drugs*, [www.inebria.net](http://www.inebria.net)) di cui l'ONA è membro, per l'implementazione e la diffusione delle

strategie di identificazione precoce del consumo rischioso e dannoso di alcol; verifica dei dati per i *Country Reports* nazionali nell'ambito del *Global Survey on Alcohol* del WHO di Ginevra per il quale il WHO CC (ISS) ha collaborato nella fase pilota di sperimentazione e validazione internazionale; contributo epidemiologico, di prevenzione, monitoraggio e confronto fra indicatori nazionali, europei ed internazionali (*WHO Alcohol Control Database, WHO Global Alcohol Survey and status report*).

- EURO CARE: la sopravvivenza dei pazienti oncologici in Europa: nell'ambito della *Joint Action EPAAC (European Partnership Against Cancer)* e del collegato Progetto Ministeriale (Ricerca Finalizzata 2009) sono stati pubblicati sulla rivista *Lancet Oncology* i primi tre studi EURO CARE-5 sulla sopravvivenza dei pazienti oncologici in 30 paesi europei. Analizzati differenze geografiche e andamenti temporali 1995-2008 per: 1) principali tumori negli adulti; 2) tumori pediatrici; 3) tumori del sistema ematolinfopoietico.
- *AtheroTwin: join collaboration* tra Italia e Ungheria, nell'ambito dello studio (Finanziamento Ministero degli Esteri per) sono state valutate le componenti genetiche ed ambientali, variabili con l'età, di alcuni parametri associati a cambiamenti strutturali dell'aterosclerosi.
- HEALS (*Health and Environment-wide Associations based on Large population Surveys*): nell'ambito del progetto europeo, il CNESPS collabora con i Dipartimenti di BCN e di AMPP all'armonizzazione dei dati esistenti nelle diverse coorti europee.
- ASHTIII (*Project on Multisectorial Preparedness and Health Security: Allerting Reporting and Surveillance System for Chemical Health Threats Phase III (ASHTIII)*): partecipazione in qualità operative al progetto europeo, funded by the *Health Programme of the European Union*.
- "ECHENET": partecipazione al progetto *European Chemical Emergency Network to Protect Citizen against Health Threats*, finanziato dall'*Health Programme of the European Union*.

#### *Attività di sorveglianza - Registro Nazionale Gemelli e Banca Biologica*

Il CNESPS coordina sistemi di sorveglianza e Registri su diversi eventi molti dei quali sono stati inseriti nella bozza di DPCM attuativo della Legge 221/2012.

- Centro Operativo Adempimenti Legge 40/2004, 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 dei compiti istituzionali: ha aggiornato costantemente le liste dei centri autorizzati dalle Regioni e dei recapiti dei centri autorizzati e della documentazione autorizzativa; ha raccolto, analizzato e valutato i dati sull'applicazione delle tecniche di PMA, degli embrioni formati e dei nati a seguito di tali tecniche relativa all'anno 2012; ha predisposto schede per la raccolta dati relativa all'importazione ed all'esportazione di gameti ed embrioni; ha fornito risposte ad interrogazioni parlamentari e a pareri tecnici richiesti dalla Guardia di Finanza.
- SEIEVA – Sistema epidemiologico integrato dell'epatite virale acuta: raccolta dei casi di epatite virale acuta diagnosticati presso le ASL che aderiscono volontariamente alla sorveglianza (~ 76% delle ASL italiane). Sorveglianza integrata epidemiologica, virologica, ambientale dell'epatite E in Italia. Sorveglianza rafforzata dell'epidemia di epatite A associata al consumo di frutti di bosco congelati, che si è verificata in Italia a partire da gennaio 2013, da parte della task force attivata dal Ministero della Salute in

- cui erano coinvolti esperti dello stesso Ministero, dell'ISS (tra cui il gruppo SEIEVA) e dell'Istituto zooprofilattico sperimentale della Lombardia e dell'Emilia-Romagna.
- Estrazione per la trasmissione dati alla *enhanced surveillance for hepatitis B and C* gestita dall'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), attraverso la piattaforma *ECDC/Tessy*.
  - Sistemi nazionali di sorveglianza di particolari malattie infettive: attività di coordinamento di sistemi per legionellosi, malattie batteriche invasive, rosolia in gravidanza e congenita, morbillo e rosolia post natale, malattie trasmesse da vettori, antibiotico-resistenza, influenza.
  - Sistemi di sorveglianza sindromica: coordinamento di sistemi basati sugli accessi ai Pronto Soccorso e degli immigrati nei Centri di Prima Accoglienza.
  - Sviluppo di un Sistema di Allerta Rapido (SAR): per informazioni tempestive sui rischi infettivi per la sanità pubblica, anche attraverso la partecipazione alla piattaforma sovranazionale GHSAG-EAR.
  - Monitoraggio della copertura per la vaccinazione HPV: ricognizione periodica delle decisioni regionali in merito alle strategie vaccinali per l'HPV.
  - Sistema di sorveglianza nazionale sull'Interruzione Volontaria di Gravidanza: è stato coordinato e gestito per la raccolta dati del 2012-13, fornendo i dati per la relazione annuale del Ministro della Salute al Parlamento.
  - Sorveglianza della mortalità materna: è stato implementato il progetto pilota in 6 Regioni italiane del Nord, Centro e Sud Italia.
  - *International Obstetric Survey System* (INOSS): l'ISS ha partecipato in rappresentanza dell'Italia con il nome di *Italian Obstetric Surveillance System* (ItOSS) coordinato dal Regno Unito.
  - Progetto PICCOLI+: si tratta della costruzione di una coorte nazionale di nati, circa 3000 arruolati in 6 punti nascita sul territorio nazionale, di cui è disponibile, stoccato presso la banca biologica del CNESPS, materiale biologico delle mamme e dei bambini.
  - Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/*Health Examination Survey*: è stata descritta la salute cardiovascolare degli italiani, la prevalenza e la descrizione del rischio cardiovascolare in coloro che sono affetti da malattia renale cronica, la stagionalità dei fattori di rischio cardiovascolare, la sottostima dei dati autoriportati di peso e altezza rispetto ai dati misurati, la salute cardiovascolare per livello di istruzione. È stata realizzata a Seriate (Bergamo) l'indagine sul campo per la valutazione del consumo di sale nella popolazione generale attraverso l'esame e la raccolta delle urine delle 24h su 200 persone di età 35-74 anni. I campioni biologici sono stati stoccati nella banca biologica CNESPS.
  - Sistema di sorveglianza sugli otto determinanti di salute del bambino: è stata coordinata e gestita la sperimentazione del sistema dal concepimento ai due anni di vita, basato su l'esperienza di Genitori Più.
  - Sorveglianze su stili vita e determinanti di malattie croniche in diverse età: nei primi mesi dell'anno è stato avviato il processo di integrazione delle sorveglianze PASSI e PASSI d'Argento formalizzato con il passaggio di quattro membri del Gruppo Tecnico (GT) Passi d'Argento (PdA) nel GT PASSI, che coordina le sorveglianze. Per la comunicazione dei risultati da parte delle Regioni è stato rilasciato il Kit per le analisi regionali. Sulla scia del processo di integrazione delle due sorveglianze, sono state