

immediatamente e presentati in forma sintetica. Le informazioni la tracciabilità e l'accesso alla fonte originale.

La Banca Dati Bonifiche (BDB) è predisposta e aggiornata dal CSC e dal Reparto Suolo del Dipartimento di AMPP, con il supporto del Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali. La BDB fornisce informazioni non riservate, validate, aggiornate e complete su sostanze di interesse nelle procedure di bonifica di siti contaminati sia regolamentate da disposizioni cogenti che dedotte sulla base di informazioni scientifiche. La BDB include sia le sostanze per le quali è disponibile una concentrazione limite nel suolo, nel sottosuolo e/o nelle acque sotterranee, incluse nel D.L.vo 152/2006, sia sostanze per le quali non è definita una concentrazione limite dal citato decreto, e per le quali l'ISS ha proposto una concentrazione di riferimento. La BDB è una banca relazionale e fattuale e i dati sono accessibili al pubblico.

La Banca Dati Sensibilizzanti (BDS) realizzata e gestita in collaborazione con il CRIVIB e con il Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali e con esperti ISS, di libero accesso sul sito dell'ISS, contiene informazioni su sostanze sensibilizzanti o potenzialmente tali. La BDS non propone classificazioni ma presenta in forma sintetica informazioni non riservate relative a questo endpoint. La BDS include sostanze classificate come sensibilizzanti dall'UE nell'ambito del Regolamento CLP, sostanze classificate come tali da enti competenti in materia di valutazione del rischio per l'ambiente di lavoro (es. ACGIH e DFG) o anche in generale sostanze esaminate da istituzioni internazionali sia governative (US NTP) che di settore (ETAD, HERA).

La Banca Dati di Modelli di Schede Dati di Sicurezza di sostanza chimiche (BD_SDS) è predisposta, gestita, aggiornata e distribuita dal CSC con il supporto del Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali e con finanziamento del Ministero della Salute-Direzione generale della Prevenzione. Questa banca dati fattuale contiene modelli di SDS di sostanze predisposte in accordo con l'Allegato II del Regolamento 1907/2006 (aggiornato dal Reg. 453/2010). I modelli di SDS sono destinati ai redattori di SDS e ai responsabili delle attività di controllo e vengono forniti in formato odt (formato modificabile dall'utente che può modificare e integrare la SDS modello personalizzandola in relazione alla propria realtà aziendale).

Resoconto attività 2014

Nel corso del 2014 sono stati elaborati dall'APP un totale di n. 5935 file inerenti le notifiche. Il numero delle aziende registrate a tutt'oggi nell'APP è 3505, il numero degli utenti CAV autorizzati è di 75 (CAV n. 9).

Nel mese di marzo 2014 la banca dati si è dotata di una innovazione nella modalità di notifica da parte dell'utente registrato. Il precedente programma di notifica "ISSFormula" è stato sostituito dalla funzione di editing on-line che permette l'inserimento/modifica delle dichiarazioni direttamente via web. È stata comunque mantenuta la possibilità alle aziende di effettuare i propri invii tramite software personalizzati supportati dalle istruzioni tecniche pubblicate. È stata inoltre implementata l'attività di controllo per i files in ingresso con generazione in automatico di mail di errore. Sono state validate n. 580 nuove ditte e fornite n. 650 risposte a richieste inviate a mezzo e-mail.

È stato effettuato l'aggiornamento delle n. 250 SDS nella banca dati di modelli di schede di sicurezza sul sito dell'ISS nell'ambito del progetto "Incremento e mantenimento della banca dati delle schede di sicurezza" e nella banca dati sono state inserite 40 nuove sostanze.

Attività corrente per la produzione di farmaci cellulari innovativi e promozione della ricerca clinica basata su protocolli di immunoterapia sperimentale

Le ricerche nel campo dell'immunologia e delle biotecnologie hanno aperto nuovi orizzonti nel trattamento di pazienti oncologici mediante strategie innovative di vaccinazione antitumorale e di immunoterapia cellulare. L'importanza di promuovere l'immunoterapia clinica sperimentale come disciplina specifica è stata ripetutamente sottolineata in editoriali su prestigiose riviste internazionali, che ne hanno evidenziato le potenzialità di ricaduta sanitaria, suggerendo l'importanza di strategie e iniziative idonee a superare i limiti che attualmente ne ostacolano il pieno sviluppo. In particolare, in un recentissimo editoriale su *Blood* è stata ribadita l'importanza delle strategie di vaccinazione terapeutica con Cellule Dendritiche (*Dendritic Cells*, DC) per il trattamento dei linfomi. In Italia, nonostante i livelli di eccellenza della ricerca di base nel settore dell'immunologia e immunoterapia dei tumori, si è registrato un notevole ritardo nel trasferimento dei risultati della ricerca alla sperimentazione clinica, soprattutto nell'ambito dello sviluppo dei Prodotti Medicinali per Terapie Avanzate (PMTA), che rappresentano il frutto delle nuove conoscenze della biologia cellulare e molecolare così come della genomica funzionale, della proteomica e della farmacogenomica. Assistiamo oggi a nuove domande, da parte sia degli istituti di ricerca (Università, CNR) sia degli IRCCS, per la realizzazione di infrastrutture in grado di fornire quei servizi funzionali allo sviluppo e al trasferimento alla clinica di nuovi farmaci personalizzati e di nuove strategie di bioterapia basate sui PMTA. In particolare, lo sviluppo pre-clinico e clinico di biofarmaci e di PMTA presenta esigenze specifiche in termini di identificazione e validazione di adeguati modelli pre-clinici e di metodologie per la valutazione degli aspetti di sicurezza e di qualità dei prodotti. Infatti, i modelli e l'esperienza sviluppati per le piccole molecole non sono applicabili in modo semplice ai PMTA.

Un "collo di bottiglia" importante in questo settore è rappresentato dalla complessità della cornice regolatoria e dei requisiti di produzione dei PMTA. Infatti, come conseguenza dell'emanazione della Direttiva 2001/20/CE e del successivo DL.vo 211/2003, la produzione dei farmaci sperimentali è soggetta alle stesse norme previste per la produzione dei farmaci immessi in commercio, che deve essere effettuata in conformità alle GMP, anche in base alla Direttiva 2003/94/CE e al DL 219/2006 che ne recepisce le indicazioni. Le GMP costituiscono la linea guida che descrive gli aspetti qualitativi minimi necessari per la produzione, il controllo e il rilascio di un prodotto farmaceutico. Questo implica che la produzione dei farmaci sperimentali venga effettuata in laboratori a contaminazione controllata di qualità farmaceutica, con conseguente aumento dei costi di produzione e, soprattutto, da parte di personale specificamente addestrato al rispetto delle GMP. Partendo dalla valutazione dell'importanza di creare un centro pubblico di riferimento, in grado di produrre cellule in condizioni GMP per lo sviluppo di progetti clinici innovativi derivanti dalla ricerca italiana, il nostro gruppo ha portato avanti il progetto di costruzione e attivazione dell'"officina farmaceutica" FaBioCell. Al termine di un complesso percorso di sviluppo e convalida delle metodiche di produzione e controllo qualità FaBioCell ha ottenuto dall'AIFA l'autorizzazione alla produzione di "prodotti per terapia cellulare" il 22/2/2011. Il progetto è stato animato da una filosofia di promozione della ricerca traslazionale e clinica nel settore delle nuove terapie cellulari e è scaturito dalla ventennale esperienza e dalle prospettive di ricerca, nel settore dell'immunoterapia dei tumori, del gruppo coordinato dal direttore del Dipartimento EOMM. Il gruppo ha, infatti, contribuito all'identificazione di nuovi adiuvanti di natura proteica o cellulare, individuando tecnologie e strategie terapeutiche oggetto di brevetti dell'ISS. In particolare, la lunga esperienza di ricerca

sull'interferone (IFN) ha portato allo sviluppo di un originale protocollo di generazione di cellule dendritiche denominate IFN-DC. In esperimenti pre-clinici è stato dimostrato che le IFN-DC sono particolarmente potenti nell'avviare la risposta immunitaria specifica grazie alla loro particolare abilità nel catturare gli antigeni e nel processarli in modo da renderli visibili al sistema immunitario. È stato quindi ideato un protocollo clinico basato sulla somministrazione intratumorale delle IFN-DC in pazienti precedentemente trattati con chemioterapici. La morte delle cellule tumorali, indotta dal chemioterapico, è assimilabile all'apoptosi e è spesso accompagnata da una serie di cambiamenti nella membrana cellulare e dal rilascio di molecole solubili capaci di attivare le cellule dendritiche e il sistema immunitario. Le IFN-DC inoculate *in situ* acquisiscono il materiale derivato dalla morte cellulare, tra cui i corpi apoptotici e i complessi molecolari tumore-derivati, risultando così in grado di presentare peptidi antigenici nel contesto delle molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) e mediare l'attivazione della risposta cellulare T, stimolando la generazione di cellule CD8 tumore-specifiche.

Resoconto attività 2014

Nel corso del 2014 è stato completato il follow up del primo trial clinico svolto con le IFN-DC *IFN-Dendritic cell-based immunotherapy in association with chemotherapy in advanced cancer patients*, condotto in collaborazione con l'Istituto Dermopatico dell'Immacolata e Ospedale Sant'Andrea, Università Sapienza di Roma. I risultati dello studio sono stati raccolti in un articolo attualmente in corso di stampa.

È stata inoltre completata la raccolta dei dati necessari per la preparazione della documentazione da sottoporre alla Commissione per l'ammissibilità alle sperimentazioni cliniche di Fase I di due protocolli clinici sperimentali:

- *Phase I protocol of adoptive immunotherapy with enriched and expanded autologous natural killer (NK) cells for patients with Ph+ acute lymphoblastic leukemia (ALL) in complete hematologic remission (CHR) but with persistent minimal residual disease (MRD) ≥60 years or not eligible for other post-CHR treatment modalities* (collaborazione con Università Sapienza di Roma);
- *IFN-DC-based immunotherapy in combination with Rituximab in indolent non-Hodgkin lymphoma patients: a phase I clinical trial (NLH-IFNDC-2)* (collaborazione con Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma).

Entrambi i protocolli sono stati approvati dalla Commissione e dai Comitati Etici dei centri clinici presso cui i pazienti devono essere arruolati e sottoposti alla terapia con i farmaci cellulari prodotti presso FaBioCell.

Nell'ambito dello studio condotto in collaborazione con l'ematologia dell'Ospedale Sant'Andrea è iniziato l'arruolamento ed il trattamento dei pazienti nel mese di novembre 2014.

È, inoltre, proseguito l'impegno pluriennale del gruppo nella promozione di attività di *networking* nel campo della medicina traslazionale, sia in campo nazionale che internazionale. In particolare il Direttore del Dipartimento EOMM ha coordinato nell'ambito di EATRIS la piattaforma europea per i PMTA e coordina una rete italiana per PMTA (RIMTA), che riunisce istituzioni di eccellenza nel panorama nazionale con competenze di spicco nell'ambito della medicina rigenerativa e delle terapie geniche e cellulari.

Attuazione e coordinamento del nodo italiano connesso all'infrastruttura europea per la ricerca clinica (European Clinical Research Infrastructures Network – ECRIN)

Il nodo italiano dell'infrastruttura di ricerca europea *European Clinical Research Infrastructures Network* (ECRIN) è una rete di istituzioni italiane d'eccellenza nel campo della ricerca clinica coordinata dall'ISS e rappresenta l'unità nazionale del network europeo.

L'infrastruttura ECRIN, nata come progetto di ricerca europeo finanziato nel VI e VII Programma Quadro, si propone di sostenere progetti di ricerca clinica multinazionale, soprattutto di natura accademica, fornendo attività di informazione, consulenza e servizi specificatamente dedicati.

ECRIN intende operare come un sistema di facilitazione della ricerca clinica europea, che sia in grado di coprire ogni area della sperimentazione (dall'oncologia alle malattie cardiovascolari, alla neurologia, alle malattie infettive) e di assicurare i requisiti di qualità e competenza essenziali alla realizzazione di studi clinici complessi, favorendo la cooperazione internazionale e il progresso delle conoscenze scientifiche.

Il supporto di ECRIN allo svolgimento di un *trial* clinico si articola in un set di informazioni e consulenze, forniti in fase di progettazione dello studio, e in servizi dedicati, durante la fase vera e propria di sperimentazione (e che comprendono la sottomissione alle autorità competenti ed ai comitati etici, il monitoraggio dello studio, il reporting degli eventi avversi, *data management*, etc).

Il supporto fornito da ECRIN è rivolto a studi multinazionali e, quindi, è particolarmente importante la partecipazione dei paesi europei.

ECRIN si è articolato in un progetto europeo FP7, *ECRIN-Preparatory Phase*, in cui sono rappresentati 14 Paesi (Austria, Belgio, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Ungheria, Irlanda, Italia, Polonia, Spagna, Svezia, Svizzera e Gran Bretagna) e in un secondo progetto FP7, ancora in corso, *ECRIN-Integrating Activity*, in cui i paesi coinvolti sono 23. I paesi partecipano principalmente con reti nazionali di centri clinici o con istituzioni direttamente o indirettamente coinvolte nella sperimentazione clinica. Tutte le istituzioni o nodi nazionali sono connessi al coordinamento europeo (che ha sede in Francia presso l'*Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale*, INSERM) attraverso gli *European Correspondents*, figure chiave nella trasmissione delle informazioni e nella organizzazione delle attività dei partner nazionali. La rete nazionale è formata da Centri di Ricerca Clinica (*Clinical Research Centres*, CRC) e Unità di Sperimentazione Clinica (*Clinical Trial Units*, CTU), universitari e ospedalieri, organizzati in network e coordinati da istituzioni sanitarie pubbliche.

Nel luglio 2010, il Ministro della Salute ha dato mandato all'ISS di organizzare e coordinare il nodo italiano, anche in vista della procedura avviata da ECRIN per acquisire lo status di consorzio europeo di ricerca (*European Research Infrastructures Consortium*, ERIC).

Il 29 novembre 2013, la Commissione Europea ha formalizzato la nascita del consorzio ECRIN-ERIC, a cui aderiscono, nel ruolo di membri fondatori, Italia, Germania, Portogallo, Spagna, e Francia come coordinatore. A questi paesi, di recente si sono aggiunti la Repubblica Ceca, l'Ungheria e la Turchia.

La partecipazione italiana a ECRIN ha l'obiettivo di promuovere la ricerca clinica nazionale no-profit, favorendo la partecipazione a studi internazionali. La presenza di un valido sistema di facilitazione della ricerca clinica è, infatti, fondamentale per consentire la conduzione di studi clinici no-profit, altrimenti ridotti in numero e qualità dalle numerose difficoltà operative quali

l'eterogeneità dei sistemi sanitari e della regolamentazione nei diversi stati o ancora la scarsità di fondi disponibili per la ricerca indipendente. La possibilità di supportare studi clinici di grande rilievo scientifico implica ricadute positive per il progresso del nostro paese, per l'assistenza sanitaria (in virtù del miglioramento delle conoscenze scientifiche), e per le imprese, soprattutto quelle di piccole e medie dimensioni che, coinvolte in attività produttive in ambito sanitario, potrebbero avviare nuovi studi.

Resoconto attività 2014

Le attività del 2014 si sono svolte in diversi ambiti che riguardano la partecipazione italiana al consorzio europeo, il coinvolgimento nel progetto FP7 *ECRIN-Integrating Activity* e la realizzazione della rete italiana di CRC e CTU prevista dalla partecipazione ad ECRIN-ERIC.

Sul versante europeo, a seguito dell'acquisizione dello status di ECRIN-ERIC, a dicembre 2013 è stato pubblicato sulla gazzetta ufficiale europea lo statuto del consorzio europeo, firmato per l'Italia dall'ISS nel ruolo di rappresentante governativo. Sono divenuti attivi gli organi di governance previsti da tale statuto: l'*Assembly of Members*, composta dai rappresentanti governativi, e il *Network Committee*, con i rappresentanti scientifici dei paesi Membri. Entrambi i rappresentanti per l'Italia sono dell'ISS. Tali organi hanno elaborato nel corso di teleconferenze e face-to-face meeting, documenti, relativi alle attività a livello europeo: il *Framework Agreement*, le *Internal Rules of Procedures* e il *Workplan and budget 2015*.

Nel 2014 è stato individuato presso l'ISS il nuovo *European Correspondent* per l'Italia, che rappresenta un ruolo chiave nelle attività di ECRIN-ERIC.

Il progetto FP7 *ECRIN-Integrating Activity* ha proseguito le sue attività tra cui la call prevista nel WP7 lanciata per supportare ed estendere a livello multinazionale sei progetti clinici nelle aree di Malattie Rare, Dispositivi Medici e Nutrizione. Nel corso del 2014 sono stati selezionati otto studi multinazionali di cui cinque sono in fase iniziale.

Per quanto riguarda la rete italiana dell'infrastruttura di ricerca europea, ItaCRIN, è stato aggiornato il sito web (www.itacrin.it) con le attività europee e nazionali. Per individuare istituzioni di ricerca idonee ad entrare a far parte della futura rete di servizi per la sperimentazione clinica si è proceduto con ricerche su web, per contattarle e invitarle a compilare il questionario online predisposto dall'infrastruttura europea per la costituzione delle reti nazionali. A tal riguardo, il 4 giugno 2014 si è tenuto presso l'ISS un meeting che ha riunito le istituzioni summenzionate e ha permesso di illustrare obiettivi dell'infrastruttura italiana in via di formazione e di fornire spunti di collaborazione.

Alcune delle strutture che hanno compilato il questionario sono state raggiunte attraverso site-visit volte ad approfondire la conoscenza delle competenze e dei servizi di cui le strutture italiane dispongono: la fondazione GIMEMA e l'Ospedale San Raffaele di Milano.

L'European Correspondent è stato coinvolto nella presentazione di progetti europei per le call di Horizon 2020, in cui si prevede il supporto di ECRIN-ERIC e, in particolare, della rete italiana. Un progetto è stato approvato e la Fondazione GIMEMA effettuerà i servizi necessari per la parte che si svolgerà in Italia.

Autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I

Il ruolo dell'ISS nell'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche di fase I

La sperimentazione clinica di fase I rappresenta tipicamente il passaggio dalla sperimentazione preclinica (*in vitro* e/o sull'animale) alla prima somministrazione di un

farmaco nell'uomo. Tale passaggio, quindi, costituisce un momento particolarmente importante nello sviluppo di un nuovo farmaco. Per poter giudicare se un nuovo farmaco possa essere utilizzato nell'uomo, è necessario esaminare i risultati degli studi preclinici e i dati relativi alla qualità farmaceutica del prodotto. La valutazione di questi risultati, ai fini della definizione degli effetti tossici e farmacodinamici sull'uomo, è un'attività di "eccellenza" in campo regolatorio, per la quale è necessario coinvolgere esperti con elevata competenza in particolari settori (qualità, farmacologia e tossicologia previsionale) e consolidata esperienza nella valutazione dei farmaci.

Così la normativa italiana, sin dal 1973 (Legge 519/73), ha previsto la formulazione di un parere dell'ISS prima di avviare la sperimentazione clinica di fase I in Italia. Tale attribuzione all'Istituto è stata reiterata dapprima nel DPR 754/1994 e, successivamente, nel DPR 70/2001, che all'art. 2, comma 3, lettera c), afferma che l'ISS "provvede all'accertamento della composizione ed innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo".

Infine, i DD.L. vi 211/2003, 200/2007 e DPR 430/2001 hanno indicato l'ISS come l'Autorità Competente per l'autorizzazione di tutte le sperimentazioni cliniche di Fase I da condursi sul territorio nazionale.

Per l'espletamento di tale adempimento, presso l'ISS è stata istituita la Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione di fase I. La Commissione, a sua volta, si avvale di esperti appartenenti ai vari dipartimenti dell'ISS per la valutazione degli aspetti di qualità, non clinica e clinica.

A partire dal 2012, l'assetto normativo relativo alla sperimentazione clinica è radicalmente cambiato. Il DL 13 settembre 2012, infatti, convertito nella legge n. 189 dell'8 novembre 2012, ha stabilito che "le competenze in materia di sperimentazione clinica dei medicinali attribuiscono dal decreto legislativo 24 giugno 2003, n.211, all'ISS sono trasferite all'AIFA". Di fatto, tuttavia, per il momento il ruolo tecnico-scientifico dell'ISS nella valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione di fase I è rimasto invariato, in quanto in attesa del DM che dovrà stabilire le modalità del trasferimento di competenze "l'ISS, raccordandosi con l'AIFA, svolge le competenze ad esso già attribuite, secondo le modalità previste dalle disposizioni previgenti". Ai fini della stesura di tale DM, nel corso del 2014 si sono svolti alcuni incontri tra rappresentanti dell'ISS e dell'AIFA presso il Ministero della Salute.

Importanza della sperimentazione di fase I

La possibilità di sperimentare i nuovi farmaci nelle fasi precoci di sviluppo rappresenta un'importante occasione di crescita ed innovazione per il Paese.

Nel settore dello sviluppo farmaceutico, tuttavia, l'Italia occupa una posizione piuttosto marginale rispetto all'Europa e a molte altre nazioni del mondo; in particolare, il nostro Paese ha mostrato storicamente una certa carenza nella capacità di ricerca clinica *early phase*.

Per questa ragione, negli ultimi anni l'ISS ha avviato una serie di iniziative volte a facilitare/promuovere la sperimentazione di fase I in Italia.

In particolare, oltre a promuovere il confronto con tutte le parti interessate (IRCCS, Industria, Accademia), l'ISS ha adottato numerose misure di carattere più prettamente pratico quali potenziamento della segreteria tecnico-scientifica e amministrativa, riorganizzazione del processo di valutazione, aggiornamento della lista degli esperti, introduzione di procedure di autorizzazione telematica.

L'ISS ritiene che la promozione della sperimentazione di fase I rimanga parte integrante della propria mission, e per tale ragione la segreteria scientifica e amministrativa stanno collaborando molto attivamente con AIFA per fare sì che il trasferimento di competenze non determini ritardi e/o inefficienze in un processo ormai rodato e ben funzionante.

Resoconto attività 2014

La Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I, entrata in carica il 21 ottobre 2011, ha continuato ad operare fino al 4 dicembre 2014 (incluso il periodo di prorogatio). Nel corso dell'anno si sono svolte 11 riunioni (una al mese con l'esclusione di agosto).

Complessivamente nell'arco dell'anno sono state ricevute 68 domande di autorizzazione e 244 richieste di emendamenti sostanziali a protocolli già autorizzati.

Il tempo medio effettivo di valutazione delle domande si è mantenuto ai livelli dell'anno passato (circa 35 giorni). In considerazione dei tempi di istruttoria previsti dalla normativa (30, 60 o 90 giorni a seconda della tipologia dei prodotti e/o delle indicazioni terapeutiche proposte), si può affermare che gli attuali tempi di valutazione sono del tutto adeguati.

Il programma di audizioni *pre-submission* ha continuato a richiamare un notevole interesse fra i ricercatori delle istituzioni pubbliche e private. Tale programma dovrebbe essere ulteriormente potenziato, prevedendo anche l'utilizzo di teleconferenze con proponenti sia italiani che stranieri.

Il carico di lavoro ha impegnato notevolmente la segreteria tecnico-scientifica, che nel corso del 2014 si è avvalsa del supporto (a tempo parziale) di cinque unità di personale (un dirigente di ricerca, un dirigente tecnologo, due primi ricercatori e un ricercatore), mentre la segreteria amministrativa si è avvalsa del lavoro, sempre a tempo parziale, di tre unità di personale. Con l'eccezione di un primo ricercatore appartenente al Dipartimento di BCN, tutto il suddetto personale appartiene al Dipartimento del Farmaco. Nel dicembre 2014 è stata nominata la nuova Commissione e l'organizzazione della segreteria è stata modificata di conseguenza (nomina di un nuovo segretario e sostituzione del segretario precedente, attualmente membro interno della Commissione stessa, con un nuovo primo ricercatore del Dipartimento Farmaco).

Banca di campioni biologici

È oggi ampiamente riconosciuto che la ricerca epidemiologica delle malattie cronicodegenerative necessita di informazioni sui fattori di rischio ambientali e comportamentali relativi a un considerevole numero di soggetti, di dati clinici e di campioni biologici. La disponibilità di campioni biologici permette di analizzare biomarcatori di suscettibilità e biomarcatori di esposizione anche in tempi successivi all'esame delle coorti in studio quando si sviluppa la malattia, permettendo una definizione appropriata dei profili di rischio individuali e l'individuazione dei soggetti verso cui indirizzare in modo prioritario diagnosi precoce e/o interventi di riduzione del rischio. Gli studi epidemiologici richiedono l'arruolamento e l'esame di un elevato numero di soggetti su cui vanno raccolte numerose informazioni (demografiche, cliniche, biologiche) per produrre stime attendibili dei vari indicatori. La costituzione di reti di biobanche che raccolgono campioni e dati relativi a coorti prospettiche di popolazione rappresenta quindi un valore aggiunto sia per la individuazione della eventuale componente genetica di varie patologie multifattoriali (incluse le interazioni gene-ambiente) sia per il potenziale di conoscenza epidemiologica e eziopatogenetica necessaria per la pianificazione di programmi di prevenzione.

Negli anni '80 gli studi di coorte sulle malattie cardiovascolari condotti nell'ambito del Progetto CUORE avevano portato a collezionare siero di campioni di popolazione generale. Nel tempo le modalità di raccolta e di conservazione sono state modificate, adeguandosi a quelle del progetto europeo EPIC che all'inizio degli anni '90 ha messo le basi per le procedure di stoccaggio dei campioni biologici in azoto liquido.

Altri gruppi di ricerca del CNESPS hanno avviato importanti raccolte di materiale biologico proveniente da studi epidemiologici di popolazione. È stata quindi creata nel 2005 nel CNESPS dell'ISS una banca per la raccolta e la crioconservazione dei campioni biologici.

La stazione criogenica è composta da cinque contenitori di azoto liquido, di cui due contengono campioni biologici immersi in azoto liquido (temperatura di -196°C) e tre contengono campioni biologici in vapori di azoto liquido (temperatura di -132°C). Sono disponibili sei freezer a -80°C che contengono campioni di siero, plasma e *buffy coat* in *ependorf*, contenute in scatolette, impilate in cestelli; nei freezer a -80°C sono inoltre contenuti i campioni di urine delle 24h per lunga conservazione. In quattro freezer a -30°C sono contenuti i campioni di DNA estratti nell'ambito dello studio caso-controllo annidato nella coorte longitudinale del Progetto CUORE campioni di siero di studi di popolazione generale.

I freezer a -80°C sono collegati con l'azoto liquido in modo che, in caso di interruzione della corrente elettrica, oltre all'attivazione del gruppo elettrogeno, sia disponibile una immissione di vapori di azoto liquido per il mantenimento della temperatura all'interno dei freezer.

La parcellizzazione dei diversi materiali biologici (siero, plasma, emazie impacchettate, *buffy coat*) in più aliquote di minimo volume in *paillettes* permette di utilizzare i materiali biologici per differenti analisi in diversi laboratori o in tempi differenti, evitandone lo spreco al momento dello scongelamento.

La processazione dei campioni avviene adottando materiali resistenti alle basse temperature, metodologie semplici, altamente standardizzate, adatte ad un uso multi potenziale del materiale; il sistema di stoccaggio è affidato ad una macchina con tubi di aspirazione e iniezione, capaci di immettere in ogni *paillette* 0,5 mL di materiale biologico e di chiudere le *paillettes* a caldo da entrambi i lati, in condizioni di contatto minimo con l'esterno; le *paillettes* sono etichettate per il riconoscimento con un codice a barre e con un manicotto di colore diverso a seconda del tipo di campione biologico conservato. Sono raggruppate in 12 visotubi di differenti colori contenuti in bicchieri (*globelet*) stipati in canister. Il materiale così suddiviso viene immerso in azoto liquido.

Campioni di siero, plasma, *buffy coat*, ed emazie impacchettate sono conservate in *ependorf* da 2 ml a -80°C .

Campioni di urine delle 24 ore vengono stoccate in tubi da 10 mL, conservati in scatole che permettono la mappatura e conservate in freezer a -80°C .

La saliva viene conservata a temperatura ambiente finché non viene processata per estrarre il DNA genomico. Le aliquote di DNA sono conservate a -80°C .

I frammenti di cordone ombelicale sono posti in crioprovette e congelati nel più breve tempo possibile senza alcun processamento a -80°C .

Aliquote di DNA estratto dal *buffy coat* sono conservate in freezer a -24°C .

La numerazione e la mappatura del materiale biologico è archiviata attraverso un software che permette di localizzare il materiale conservato all'interno della banca e di conoscere il tipo e la numerosità dei campioni a disposizione. Essendo l'archivio informatizzato è possibile appaiare le informazioni della banca biologica con quelle della banca dati epidemiologici.

La numerazione e la mappatura del materiale biologico è archiviata attraverso un software che permette il riconoscimento e il ritrovamento del materiale conservato. Essendo l'archivio informatizzato è possibile appaiare le informazioni della banca biologica con quelle della banca dati epidemiologici.

Al momento attuale afferiscono alla biobanca i campioni biologici di diversi studi epidemiologici longitudinali, coordinati dai diversi reparti del CNESP:

- Progetto CUORE, coordinato dal reparto "Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari", con le cinque coorti MATISS, MONICA-Latina, FINE, Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare 1998-2002 e Osservatorio Epidemiologico

Cardiovascolare/Health Examination Survey 2008-2012, il cui obiettivo è quello di rispondere a quesiti eziologici nel campo delle malattie cronic-degenerative, in particolare cardio-cerebrovascolari, valutare la stima del rischio cardiovascolare della popolazione italiana, ricercare nuovi fattori di rischio e valutare lo stato di salute della popolazione italiana; si tratta di campioni biologici appartenenti a 25.000 individui raccolti dal 1987 al 2012;

- Progetto IPREA e il Progetto DEMENZE, coordinati dal reparto “Salute delle popolazioni”, il cui obiettivo comune è quello di valutare i disturbi cognitivi nella popolazione italiana e di valutare l’associazione fra fattori di rischio e declino cognitivo con campioni biologici appartenenti a 2.900 individui.
- Registro Nazionale Gemelli, coordinato dal reparto “Epidemiologia Genetica”, il cui obiettivo è quello di stimare il ruolo che fattori ereditari e ambientali rivestono nell’eziopatogenesi di malattie multifattoriali o comunque, più generalmente, nell’espressione fenotipica di caratteri complessi, normali e/o patologici attraverso l’osservazione e lo studio di popolazioni gemellari, con campioni biologici appartenenti a 2000 gemelli (DNA da saliva, N gemelli=1550; buffy coat, siero e plasma, N gemelli=450).
- Progetto ESEN, coordinato dal reparto “Malattie infettive”, il cui obiettivo è quello di valutare l’immunità verso le malattie prevenibili da vaccino di un campione rappresentativo della popolazione italiana: si tratta di campioni di siero di 3.500 individui.
- Progetto PICCOLI + , coordinato dal reparto “Epidemiologia Genetica”, il cui obiettivo è costituire una coorte di circa 3.000 nati, con relativa raccolta di campioni biologici del neonato e della madre, da seguire prospettivamente fino a quattro anni di età. Attualmente sono già stati raccolti campioni su 2.800 piccoli e 2.800 madri e disponiamo di informazioni su esposizioni in gravidanza, durante il periodo di follow-up. Vengono monitorati outcome di salute pediatrici e campioni biologici di sangue, siero, plasma, frammenti di cordone ombelicale, spot ematici su carta bibula.

Al dicembre 2014 nella biobanca CNESPS erano conservati i campioni biologici di circa 40.000 individui.

I campioni raccolti dai differenti studi sono tutti identificati con appropriati codici alfa numerici atti a distinguere sia il codice del paziente sia la tipologia del campione biologico conservato (*pellet*, siero, plasma citrato, plasma estratto da campione con EDTA, urina, saliva) nel rispetto della *privacy*. I campioni vengono prelevati, manipolati e congelati entro poche ore dal prelievo. Le procedure di raccolta, di stoccaggio e di invio di materiale biologico (siero, plasma, *buffy coat*, emazie impacchettate, urine, saliva) vengono eseguite seguendo metodologie standard riconosciute e impiegate a livello internazionale.

La documentazione sulle differenti procedure adottate in laboratorio per la preparazione del campione è facilmente reperibile negli archivi del CNESPS.

Attualmente il controllo della stazione criogenica è affidato ad una ditta esterna, la BIOREP e quotidianamente effettuato anche da personale del CNESPS.

La banca dei campioni biologici del CNESPS fa parte dello *hub* italiano delle biobanche di popolazione, progetto del Centro per il Controllo delle Malattie del Ministero della Salute; è inserita nel catalogo delle biobanche di popolazione P3G e fa parte del *BBMRI-Biobanking and Biomolecular Resources Infrastructure* e, come tale, dell’*ERIC-banche biologiche*. La biobanca del CNESPS fa parte del progetto europeo *BBMRI-LP*, catalogazione degli studi longitudinali comprensivi di banca biologica.

Il comitato scientifico è formato dai responsabili degli studi di popolazione che afferiscono alla banca.

Resoconto attività 2014

Si è provveduto al mantenimento e alla manutenzione della banca biologica.

Nel 2014 il progetto Piccoli+ ha arruolato 650 mamme con i rispettivi bambini e la banca biologica si è arricchita di ulteriori 15.600 campioni biologici.

Nell'ambito del Progetto MENO-SALE-PIU'-SALUTE nel 2014 sono stati stoccati in freezer a -80°C 200 campioni di urine raccolte nelle 24 ore di popolazione generale residente a Bergamo.

Attualmente la banca biologica consta di circa 300.000 aliquote di campioni biologici.

Bioinformatica: messa a punto e sviluppo di software e sistemi, ottimizzazione delle risorse hardware utilizzate nella ricerca e di tool per l'analisi in particolar modo nell'ambito del sequenziamento del DNA, analisi delle immagini, data mining.

La tecnica del sequenziamento del Dna ha profondamente cambiato la natura della ricerca medica e biomedica e rappresenta il metodo d'elezione per l'identificazione di variazioni di sequenza del DNA. In ISS sono presenti sequenziatori di varie tipologie per i quali è essenziale avere a disposizione un'infrastruttura informatica opportuna che ne supporti le molteplici attività: infrastruttura di conservazione dei dati, velocità di trasferimento, basi dati per la memorizzazione, software per l'analisi, strumenti di ricerca, ecc.

Prosegue l'attività di calcolo scientifico finalizzata alla modellazione del software per la valutazione del dosaggio al fine di definire i piani di trattamento. L'attività si attua attraverso la simulazione di utilizzo di macchine per la radioterapia in modo da programmazione del trattamento, riducendo sostanzialmente il tempo d'irradiazione e nel contempo accrescerne l'accuratezza..

Resoconto attività 2014

È stata potenziata l'infrastruttura attraverso l'implementazione e ottimizzazione dei nodi computazionali destinati principalmente all'utilizzo nel calcolo parallelo. Attraverso l'implementazione del cloud storage si è cercato di dare un supporto alla conservazione delle grandi moli di dati che vengono prodotti. Per velocizzare il trasferimento dati è stata aumentata la connessione verso l'esterno a 1 Gb nonché rinnovato il centro stella e ridisegnate le vlan sulla rete interna.

Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane e animali in Italia

La caratterizzazione dei ceppi infettanti di Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) circolanti in Italia è essenziale per poter stimare l'eterogeneità dei ceppi infettanti, la relazione con i fenotipi clinico-patologici, le differenze tra i ceppi associati con EST ad eziologia diversa. Si tratta di informazioni di grande rilevanza per scopi epidemiologici, diagnostici e di prevenzione.

I protocolli di tipizzazione dei ceppi si basano sulla caratterizzazione del quadro clinico e neuropatologico indotto su topi in seguito all'inoculazione di tessuto infettante da soggetti con EST.

Nel progetto si prevede di approfondire la caratterizzazione di EST umane e animali già trasmessi al topo mediante passaggi successivi in topi.

Verranno, inoltre, caratterizzati i ceppi associati a particolari sindromi cliniche umane e animali che potrebbero essere correlati tra di loro e nascondere un elevato potenziale di trasmissibilità.

Resoconto attività 2014

Durante il 2014 abbiamo continuato la caratterizzazione in topi transgenici umanizzati del ceppo italiano di BASE e il ceppo associato ad un caso di MCJ sporadica caratterizzato da spiccata amiotrofia.

Abbiamo inoltre portato avanti lo studio di un caso italiano atipico, caratterizzato dalla ridotta glicosilazione della proteina prionica patologica e da una inusuale deposizione granulare, intraneuronale e intrassonale della PrP patologica. Questi dati, confrontati con i dati di trasmissione disponibili, hanno permesso di dimostrare la assoluta novità di questo ceppo infettante di MCJ e la sua diversità rispetto a quelli sinora descritti.

Controllo dei dispositivi medici

I DM, utilizzati per la prevenzione, la diagnosi, la terapia e la riabilitazione, appartengono ad una grande varietà di tipologie con classi di rischio diverse dipendenti dall'utilizzo sul paziente e dalla destinazione d'uso data dal fabbricante. Ogni impiego di tecnologia per la salute necessita, quindi, di un'attenta attività di controllo sia per valutarne preventivamente la sicurezza e l'efficacia, sia per evitare o valutare possibili effetti avversi durante l'utilizzo dopo l'immissione sul mercato.

L'ISS, nell'ambito del Dipartimento TES, svolge costantemente un'impegnativa attività di controllo, sorveglianza e vigilanza del mercato dei dispositivi medici, che comporta la preparazione e la gestione di esperti per la valutazione sia dei siti di produzione ai fini della garanzia di qualità sia dei prodotti ai fini della rispondenza ai requisiti essenziali previsti dalle direttive europee.

Resoconto attività 2014

L'attività svolta, che ha come oggetto i DM e in particolare i DM impiantabili critici, ha riguardato:

- prove di laboratorio, valutazione tecnica e certificazione di prodotto di DM. Nel corso del 2014 sono stati emessi 35 certificati di tipo e 158 certificati dei sistemi di assicurazione di qualità che attestano la rispondenza dei prodotti ai requisiti essenziali previsti dall'allegato I delle direttive Europee 90/385/CEE , 93/42/CEE e 2007/47/CEE;
- valutazione dei rischi connessi con l'uso dei DM. Tale attività è stata essenzialmente di consulenza (pareri, risposte a interrogazioni parlamentari/question time ecc.) verso il Ministero della Salute, il CSS, le regioni e in generale tutti gli organismi dell'SSN. Nel corso del 2014 sono stati emessi 16 pareri;
- controllo sui DM prelevati dal NAS sul territorio nazionale. Su richiesta del Ministero della Salute, viene svolta attività di verifica della rispondenza alle norme e/o ai requisiti essenziali di DM prelevati sul mercato dai NAS, mediante prove sperimentali e analisi ad hoc. Nel corso del 2014 sono state evase due pratiche NAS.
- attività di supporto al rilascio del marchio CE sui DM. Questa attività prevede ispezioni al sistema di qualità messo in atto dalle ditte produttrici di DM e attività di elaborazione normativa in ambito comunitario. Nel corso del 2014 sono state effettuate quattro ispezioni ai sistemi di qualità delle ditte mediamente della durata di tre giorni ciascuna. Per quanto riguarda l'attività di elaborazione normativa, sono stati svolti tre incontri presso il Comitato Elettrotecnico Italiano (CEI) di Milano della durata di un giorno e un incontro per il Comité Européen de Normalisation Electrotechnique (CENELEC);
- attività di sorveglianza e vigilanza del mercato dei DM nell'ambito di due accordi di collaborazione stipulati con il Ministero della Salute. In tali accordi è stata effettuata un'attività di formazione per alcune unità di personale. Tale formazione è propedeutica all'effettuazione di ispezioni di verifica sui DM ai fini della rispondenza ai requisiti essenziali previsti dalle direttive europee 90/385/CEE 93/42/CEE e 47/2007/CEE. Tali ispezioni sono state condotte presso i fabbricanti, i mandatari e i distributori di DM presenti sul territorio italiano. Nel corso del 2014 sono state effettuate 32 ispezioni.

Coordinamento della rete di epidemiologi per il controllo dei rischi per la sanità pubblica nei Paesi dell'area del Mediterraneo (Sud Europa, Balcani, Medio Oriente e Nord Africa): la rete EPISOUTH

I paesi del Mediterraneo, pur non facendo parte di un'unica organizzazione economica e politica, hanno un ecosistema condiviso e problemi sanitari simili.

È per questo che progetti regionali implementati attraverso l'istituzione di reti di istituzioni e professionisti hanno un maggiore impatto quando si considerano priorità e necessità regionali. Le reti tra Paesi permettono la condivisione della sorveglianza e del controllo, elementi di partenza per il progressivo contenimento della diffusione di un evento, attraverso una risposta rapida, armonica e trans frontiera. Il consolidamento di reti permette sia l'individuazione di referenti appropriati sia il rafforzamento della fiducia tra i partner coinvolti che consente e facilita lo scambio di informazioni spesso considerate sensibili.

La rete di Istituti di Sanità Pubblica e Ministeri della Salute istituita nel Bacino del Mediterraneo e coordinata dall'ISS ha concluso le attività del Progetto Europeo *EpiSouth Plus* nel Gennaio 2014, ma si è ritenuto utile e opportuno avviare il Progetto Europeo

MediLabSecure con l'obiettivo di rafforzare la sorveglianza delle malattie emergenti virali (virus respiratori e arbovirus) attraverso attività di *capacity building* e la formazione di esperti di salute pubblica nei tre settori della virologia umana, animale e entomologia medica nelle regioni del Mediterraneo e del Mar Nero (19 paesi non-UE: Albania, Algeria, Armenia, Bosnia-Erzegovina, Egitto, Georgia, Giordania, Kosovo, Libano, Libia, Moldova, Montenegro, Marocco, Palestina, Serbia, "The former Yugoslav Republic of Macedonia-FYROM", Tunisia, Turchia, Ucraina). Nell'ambito del Progetto *MediLabSecure*, l'ISS è leader del *Work Package 5* (sanità pubblica). Le attività di sanità pubblica rafforzeranno il consorzio dei laboratori investigando e migliorando, ove possibile, i metodi standard di sorveglianza nei confronti di sorveglianza integrata, la valutazione dei rischi e l'individuazione precoce dei casi.

L'armonizzazione dei metodi di sorveglianza epidemiologica nei tre settori della virologia umana, animale e entomologia medica faciliterà lo scambio di dati e la gestione dei dati, che in ultima analisi, potrà migliorare la prevenzione e il controllo.

Il Progetto *MedPremier* (co-finanziato dal Ministero della Salute italiano) si affianca e supporta il Progetto *MediLabSecure*, con il duplice obiettivo di:

- promuovere lo scambio di "buone pratiche" per la creazione di una integrazione funzionale della sorveglianza nella regione atte a rafforzare l'identificazione precoce e la diagnosi di potenziali agenti patogeni emergenti e ri-emergenti nel bacino del Mediterraneo.
- promuovere lo scambio di "buone pratiche" e esperienze consolidate tra i Paesi coinvolti nella Rete EpiSouth per la prevenzione e il monitoraggio di potenziali minacce epidemiche anche nel quadro di emergenze migratorie complesse.

Resoconto attività 2014

I principali risultati conseguiti nell'ambito dei sopramenzionati progetti sono:

- *EpiSouth Plus*
 - Finalizzazione di tre documenti strategici con gli studi, le lezioni apprese, le linee guida e i *tool* sviluppati durante i quattro anni di progetto;
 - Partecipazione a Conferenze della CE atte a divulgare le strategie poste in essere con *EpiSouth*.
- *MediLabSecure*
 - Partecipazione alle attività della leadership atte a identificare i laboratori di virologia umana, animale e entomologia medica da coinvolgere nelle attività progettuali.
 - Valutazione preliminare dei livelli di integrazione della sorveglianza dei settori (virologia umana, animale e entomologia medica) coinvolti nel progetto e il sistema nazionale di sorveglianza (SNS) per le arbovirus.
 - Ricerca bibliografica per identificare buone pratiche di sorveglianza integrata e identificare indicatore/criteri per definire "integrata" una sorveglianza (istituzioni/laboratori coinvolti, flussi informativi, tempistica, interoperabilità dei sistemi coinvolti ecc.).
- *MedPremier*
 - Avvio di una indagine (tramite questionario on-line) atte ad identificare procedure e pratiche per lo screening delle malattie infettive nei migranti in entrata nei Paesi del Mediterraneo e Mar Nero.

EU Joint Action: Health Examination Survey

La *Joint Action* è una azione congiunta, lanciata dalla CE, rivolta a raggiungere obiettivi comuni di particolare rilievo in salute pubblica, caratterizzata dalla identificazione e dal sostegno da parte dei Ministeri della Salute dei paesi membri di gruppi di lavoro e di esperti nel settore di interesse. Per valutare l'andamento delle malattie cronico-degenerative e le azioni comuni rivolte a contrastarle, è necessario disporre di dati confrontabili, rappresentativi degli stati membri, periodicamente raccolti con metodologie standardizzate. A tutt'oggi, nonostante la grande massa di indicatori routinari disponibili, sono molto scarsi quelli confrontabili e validati, a causa delle diverse procedure e metodologie applicate nella loro raccolta. Per questo motivo è stata lanciata la *Joint Action* per la HES per valutare lo stato di salute della popolazione generale, sull'esempio della NHANES, indagine periodica condotta negli USA. L'applicazione di metodologie comuni e standardizzate con il controllo di qualità europeo per la raccolta di informazioni e l'esame diretto di campioni di popolazione rappresentativi della popolazione dei vari paesi costituisce la modalità più appropriata per sviluppare un sistema di sorveglianza e di prevenzione delle malattie cronico-degenerative.

Obiettivo della HES/OEC 2008-2012 è quello di partecipare alla *Joint Action* attraverso:

- la raccolta di informazioni e la misurazione di determinanti della salute su un campione casuale di residenti rappresentativo della popolazione generale, inclusivo di uomini e donne di età 25-79 anni, seguendo metodologie standardizzate raccomandate negli studi europei Feasibility European Health Examination Survey (FEHES) e European Health Examination Survey (EHES);
- la descrizione delle caratteristiche individuali riconosciute come fattori di rischio e delle abitudini di vita (alimentazione - consumo dei vari nutrienti, in particolare di sale, alcool e grassi saturi - e attività fisica) nei diversi livelli socio-economici;
- la valutazione della prevalenza di condizioni a rischio (ipertensione arteriosa, dislipidemie, sovrappeso e obesità, diabete, abitudine al fumo di sigaretta);
- l'identificazione di aree di patologia, fattori di rischio ed altre condizioni per le quali è necessario intervenire in termini preventivi, diagnostici, terapeutici e assistenziali;
- il monitoraggio, attraverso la misurazione di alcuni indicatori come la eliminazione di sodio e potassio nelle urine delle 24 ore, di campagne nazionali rivolte al miglioramento dei fattori di rischio, ad esempio valutare se il consumo di sale nella alimentazione della popolazione italiana diminuisce nel tempo a seguito dell'accordo con i panificatori nell'ambito del programma Guadagnare Salute.

La numerosità, adeguata per la realizzazione degli obiettivi previsti, è stata di 9.107 persone di età compresa fra 25 e 79 anni. Tale numerosità è stata raggiunta attraverso l'arruolamento di 23 campioni, almeno uno per regione (tre regioni, Piemonte, Veneto e Lombardia, hanno fornito, data la numerosità della popolazione da esaminare, due campioni in due comuni diversi). È stato arruolato un campione di 220 persone ogni milione e mezzo di abitanti, 25 persone per decade di età e sesso, 10 per l'ultimo quinquennio; ciò ha permesso di ottenere una numerosità sufficiente per valutare l'andamento nel tempo e identificare eventuali cambiamenti della distribuzione dei fattori di rischio, delle condizioni a rischio e delle malattie cronico-degenerative rispetto al precedente esame condotto nell'ambito dell'OEC nel 1998-2002.

Il Progetto è stato approvato dal comitato etico dell'ISS nel marzo 2008 e nel novembre 2009 e viene condotto in collaborazione con l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) - Fondazione per il tuo Cuore (*Heart Care Foundation*, HCF). Le procedure e le metodologie adottate nella esecuzione degli esami e nella raccolta dei dati sono

state testate nella fase pilota e approvate dal centro di coordinamento europeo presso il THL di Helsinki.

Tra il 2008 e il 2012 è stata condotta l'indagine sul campo che ha compreso l'esecuzione di misure antropometriche (peso, altezza, circonferenza vita, circonferenza fianchi); la rilevazione della pressione arteriosa (tre misurazioni consecutive prima del prelievo di sangue, al braccio destro, in posizione seduta, con sfigmomanometro a mercurio); il prelievo di sangue venoso per la determinazione dell'emocromo, della glicemia a digiuno e dell'assetto lipidico; la raccolta di informazioni su abitudini e stili di vita attraverso questionari: il questionario alimentare EPIC autosomministrato basato su frequenza di consumo e alimenti, un questionario sulla attività fisica e sulla abitudine al fumo inclusa l'esposizione al fumo passivo, un questionario per valutare la performance fisica (ADL-IADL); gli esami strumentali sono stati l'elettrocardiogramma (letto in Codice Minnesota da personale specializzato del CNESPS), la spirometria, la densitometria ossea, la valutazione del monossido di carbonio; nelle persone di età superiore ai 65 anni è stato somministrato il questionario per la valutazione della capacità cognitiva (MMSE di Folstein); le analisi ematochimiche per la valutazione dell'assetto lipidico sono state eseguite centralmente, presso il Laboratorio di Epidemiologia Genetica e Ambientale dell'Università Cattolica di Campobasso collegato con il THL finlandese e il CDC di Atlanta per il controllo di qualità delle determinazioni lipidiche. È stata inoltre effettuata la raccolta delle urine delle 24 ore per la valutazione della escrezione urinaria di sodio (indicatore del consumo di sale nell'alimentazione) e potassio (indicatore del consumo di frutta e verdura) presso l'Università Federico II di Napoli. Per ogni persona sono conservati campioni biologici (siero, plasma, buffy coat, emazie impacchettate, urine 24h) nella biobanca del CNESPS. È stato realizzato un software per la estrazione del campione, un software per la raccolta informatica delle caratteristiche individuali, incluso di programma per il controllo di qualità dei dati raccolti, di elaborazione dei risultati da consegnare alla persona esaminata, di archiviazione dei dati e di archiviazione dei campioni biologici conservati a bassa temperatura. I dati raccolti sono disponibili sul sito web del Progetto Cuore (www.cuore.iss.it)

Il progetto è studio progettuale previsto nel Piano Statistico Nazionale.

Resoconto attività 2014

È proseguita l'elaborazione dei dati raccolti che si protrarrà per i prossimi tre anni. I dati già analizzati sono disponibili nel sito www.cuore.iss.it, nella sezioni fattori di rischio e indicatori di malattia-prevalenza e sono disponibili per regione, per macroaree, per l'Italia nel suo complesso e per gruppi di popolazione: anziani, donne in menopausa e migranti.

È stato analizzato l'andamento dei principali fattori di rischio e di alcune abitudini e stili di vita tra la prima indagine dell'OEC 1998-2002 e l'OEC/HES 2008-2012. Tra le variabili, sono state analizzate in dettaglio la pressione arteriosa e la prevalenza di ipertensione arteriosa (inclusa la proporzione dei soggetti trattati adeguatamente e di coloro che non sapevano di essere ipertesi), l'assetto lipidico e la prevalenza di ipercolesterolemia (inclusa la proporzione dei trattati e di coloro che non conoscevano la loro condizione di rischio), la glicemia e la prevalenza di diabete (inclusa la proporzione dei trattati e di coloro che non sapevano di avere il diabete), l'indice di massa corporea, la prevalenza di sovrappeso e obesità, della adiposità addominale, dell'abitudine al fumo, dell'inattività fisica.

I risultati relativi a tali confronti, effettuati per genere, sono presentati per la popolazione generale e per le donne in menopausa e sono raccolti, unitamente ai dati relativi agli anziani (75-79 anni) e ai migranti esaminati per la prima volta nell'indagine 2008-12, nel Terzo Atlante delle Malattie Cardiovascolari edito nel Supplemento del Giornale Italiano di Cardiologia e presentati nel simposio congiunto ANMCO/ISS tenutosi al convegno annuale dell'ANMCO.

Il nodo nazionale di Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure (BBMRI) e la rete italiana delle biobanche

Le biorisorse (cellule e loro parti, tessuti, e liquidi biologici, e i dati a questi associati) conservate nelle biobanche di ricerca sono gli elementi di base delle scienze della vita e delle biotecnologie. Gli studi basati su grandi raccolte di campioni biologici umani spaziano dalla ricerca di base a quella personalizzata, sono insostituibili per comprendere i meccanismi di eziopatogenesi e di progressione delle malattie, per validare potenziali biomarcatori e per approntare una medicina preventiva e predittiva efficace.

Tuttavia, le enormi potenzialità di conoscenza racchiuse nei milioni di campioni conservati sono notevolmente ridotte dalla frammentazione delle collezioni, dall'eterogeneità delle procedure operative, dalla mancanza di un catalogo delle biorisorse, da procedure di adozione dei consensi informati e politiche di condivisione dei campioni molto eterogenee e dai tempi eccessivamente lunghi. È necessaria una azione di coordinamento e organizzazione dei patrimoni esistenti ed un generale miglioramento della qualità che punti a creare un sistema di eccellenza per la raccolta e la utilizzazione dei campioni.

La costituzione di infrastrutture pan-europee e di servizi per la ricerca in aree prioritarie identificate dall'*European Strategy Forum for Research Infrastructure* (ESFRI) è uno degli strumenti con i quali l'UE vuole rispondere alle esigenze in materia di innovazione, crescita e occupazione. Tra le infrastrutture di ricerca europee afferenti alle Scienze della Vita, la *Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure* (BBMRI) ha lo scopo di creare una rete europea delle reti nazionali delle biobanche di patologia e di popolazione.

La missione del consorzio europeo BBMRI-ERIC (*European Research Infrastructure Consortium*) e delle reti nazionali delle biobanche, quali BBMRI.it, è quella di assicurare l'accesso regolato alle risorse biologiche per garantire una ricerca di eccellenza, che permetta il miglioramento della prevenzione, diagnosi e cura delle malattie e quindi della salute umana. BBMRI-ERIC si propone di fornire tutti i servizi necessari per garantire una gestione appropriata delle biobanche sia da un punto di vista etico che tecnologico, promuovendo la cultura della qualità dei campioni biologici, dell'innovazione e della solidarietà umana per fini scientifici di ricerca, che è alla base della "cessione" del proprio campione biologico ai fini di ricerca scientifica.

Il processo di integrazione delle biobanche italiane in una rete nazionale che offre accesso a campioni, dati e servizi complementari alle attività di biobanking, offre nuove opportunità alla comunità scientifica, poiché le reti di biobanche di ricerca che operano in qualità sono ritenute partner strategici dalle piccole e medie imprese (PMI) e dall'industria internazionale. La rete di biobanche permetterà un accesso facilitato alle risorse biologiche, alle banche dati associate e alla fruizione dei servizi di alta qualità dell'infrastruttura e la disponibilità di personale con formazione ad hoc nelle attività correlate al *biobanking*.

Durante le fasi preparatorie della costituzione dell'ERIC, la partecipazione italiana alla costituenda BBMRI-ERIC è stata garantita dall'ISS, che ha rappresentato il Paese nelle fasi preparatorie del progetto di infrastruttura

In ambito europeo, a novembre 2013 è avvenuta l'acquisizione formale da parte di BBMRI dello status legale ERIC e dal 3 Dicembre 2013 BBMRI-ERIC è ufficialmente operativa, con sede istituzionale a Graz (Austria).

La partecipazione italiana è stata siglata dall'ISS, su delega congiunta del Ministero della Salute e del MIUR. I due Ministeri hanno inoltre delineato la governance di BBMRI.it tramite le nomine del Dr. Luca Sangiorgi in qualità di Rappresentante Governativo nell'Assemblea dei